

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO QUÍMICA E BIOQUÍMICA



Energética de Polimorfos e Co-cristais

Inês de Oliveira Feliciano

Mestrado em Química
Especialização em Química

Dissertação orientada por:
Professor Manuel Eduardo Ribeiro Minas da Piedade
Doutor Carlos Eduardo Sabino Bernardes

Agradecimentos

Durante o meu percurso académico tive oportunidade de conhecer novas pessoas e adquirir novos conhecimentos, em especial no segundo ano do Mestrado. Assim, gostaria de agradecer a todas as pessoas com quem me cruzei nesta jornada.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus orientadores, Professor Manuel Minas da Piedade e Doutor Carlos Bernardes, pela orientação e toda ajuda neste ano, bem como por todo o conhecimento transmitido, que me permitiram desenvolver profissional e pessoalmente.

Deixo ainda um agradecimento à Professora Fátima Piedade do IST-UL, pelas estruturas resolvidas e apresentadas neste trabalho, por me ter recebido no laboratório e ajudado na síntese dos cristais, à Professora Maria da Conceição do IST-UL, pelas análises de HLPC-MS e ao Professor Hermínio Diogo do IST-UL, pelas análises elementares. Sem o vosso trabalho não seria possível realizar esta tese.

Aos meus colegas de laboratório Pedro, Ricardo, Rafael, e, em especial, à Cátia e à Catarina pela paciência, conselhos e toda a ajuda que me deram nestes 12 meses, incluindo os momentos de diversão e descontração. Também gostaria de agradecer à Daniela do IST-UL, pela disponibilidade em me receber no laboratório e ajuda prestada.

Porque o apoio fora do laboratório também é muito importante, agradeço aos meus amigos por me terem ajudado nesta fase, incentivando a continuar e a melhorar. Também a eles, agradeço todas as gargalhadas e momentos de diversão. Um especial agradecimento ao Tiago Bernardo por todo o apoio, paciência e carinho.

Por fim, à minha família por não duvidarem das minhas capacidades e me apoiarem a seguir os meus sonhos, em especial a minha mãe por todo o suporte, palavras de incentivo e me lembrar nas horas más das minhas qualidades.

A todos o meu Muito Obrigada

Resumo

A Engenharia de Cristais tem, nos últimos anos, emergido como uma disciplina focada na síntese seletiva de novas fases sólidas com estequiometria, empacotamento, morfologia e propriedades físicas (e.g. solubilidade) direcionadas para aplicações específicas. Um dos problemas centrais em indústrias como a farmacêutica ou a agroquímica, é o facto de muitos dos compostos orgânicos que são desenvolvidos serem demasiado insolúveis em meios aquosos para poderem cumprir adequadamente o fim a que se destinam. Uma das técnicas mais promissoras para melhorar a solubilidade de compostos orgânicos consiste na síntese de cristais multicomponentes (cristais contendo duas ou mais moléculas diferentes na rede cristalina). Durante o desenvolvimento deste tipo de materiais é essencial avaliar a sua estabilidade relativamente aos seus componentes sólidos puros, para garantir que não se decompõem durante o período de armazenamento. A entalpia da reação $(A:B_b)(cr) \rightarrow A(cr) + bB(cr)$, que reflete a diferença de energia de rede entre o co-cristal e seus precursores A e B, é um parâmetro importante para esta avaliação. Uma forma simples de o determinar é através da medição de entalpias de dissolução.

O presente trabalho teve por objetivo utilizar esse tipo de medidas para avaliar a influência da estequiometria na estabilidade (entálpica) relativa de cristais multicomponentes constituídos por precursores com interesse farmacêutico. Para o efeito, foi desenvolvida uma célula calorimétrica adaptável a um calorímetro *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* que permite trabalhar com quantidades de amostra <20mg. A nova célula foi testada em termos de qualidade e sensibilidade do sinal calorimétrico. A precisão e exatidão das determinações foram avaliadas usando como reação padrão a dissolução de cloreto de potássio em água desionizada. Foi ainda usada como teste a determinação da diferença entálpica entre as formas polimórficas I e II da 4'-hidroxiacetofenona (HAP), $\Delta_{trs} H_m^\circ (II \rightarrow I)$, com base em medidas de entalpia de dissolução em DMSO. Todos estes ensaios foram realizados a 298,15K. Os testes de dissolução de cloreto de potássio permitiram obter uma entalpia de dissolução molar padrão de $\Delta_{sln} H_m^\circ = 17,40 \pm 0,06 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, em excelente acordo com o valor calculado a partir de dados retirados das Tabelas NBS, $\Delta_{sln} H_m^\circ = 17,40 \pm 0,11 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. O estudo da dissolução dos polimorfos da HAP conduziu a $\Delta_{trs} H_m^\circ (II \rightarrow I) = 0,48 \pm 0,10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, também em excelente acordo com a literatura, $\Delta_{trs} H_m^\circ (II \rightarrow I) = 0,49 \pm 0,13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Com vista a estudar a energética de pares de cristais multicomponentes com estequiometrias diferentes $(A:B/A:B_2)$, foram sintetizados, por mecanoquímica, compostos baseados em ácido maleico (MA) e ácido fumárico (FA), e os aminoácidos fenilalanina (Phe) e valina (Val). Os cristais multicomponentes obtidos com proporção 1:1 foram (L designa o enantiómero L e DL a mistura racémica): FA:LPhe, FA:DLPhe, MA:LPhe, MA:DLPhe, MA:LVal, e MA:DLVal; e com proporção 1:2: FA:LVal₂, FA:DLVal₂, MA:LPhe₂ e MA:DLPhe₂. No caso de MA:LPhe₂ obtiveram-se ainda por cristalização em água, cristais que permitiram a determinação da est FA:LVal, rutura molecular e cristalina por difração de raios-X de cristal único (SCXRD). Durante a Tese foi possível estudar a energética dos seguintes dois pares de estequiometria 1:1 e 1:2: MA:LPhe/MA:LPhe₂ e MA:DLPhe/MA:DLPhe₂. Os resultados das medidas de entalpia de reação de dissociação destes compostos nos seus precursores, a 298,15K, obtidos por calorimetria de solução, foram: $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:LPhe}) = 7,58 \pm 0,21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:LPhe}_2) = 16,08 \pm 0,28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}) = 7,55 \pm 0,22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}_2) = 15,87 \pm 0,47 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Estes resultados indicam que, entálpicamente os sistemas são estáveis em relação à sua decomposição nos precursores, uma vez que o processo é sempre endotérmico. Sugerem ainda que, pelo menos neste número limitado de casos, a aditividade é aproximadamente observada, uma vez que $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:Phe}_2) \sim 2\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:Phe})$. Foi ainda possível obter os seguintes valores de entalpias de rede: $\Delta_{Lat} H_m^\circ (\text{MA:LPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,

$\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:LPh}_2) = 447,3 \pm 7,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:DLPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e
 $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:DLPhe}_2) = 447,1 \pm 7,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Neste caso é interessante notar que as diferenças de entalpia de rede entre os pares de estequiometria 1:1 e 1:2 são aproximadamente iguais à entalpia de sublimação do precursor responsável pela diferença de estequiometria: $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}_2) - \Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}) \sim \Delta_{\text{sub}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{Phe})$.

Palavras-chave: Calorimetria, Célula Calorimétrica, Cristais Multicomponentes, Ácido Maleico, Aminoácidos.

Abstract

Crystal Engineering has, in recent years, emerged as a discipline focused on the selective synthesis of new solid phases with stoichiometry, packaging, morphology and physical properties (e.g. solubility) for specific applications. A main problem in industries such as pharmaceuticals or agrochemicals is that many of the organic compounds that are developed are too insoluble in water to serve their proper function. One of the most promising techniques for improving the solubility of organic compounds is the synthesis of multi-component crystals (crystals containing two or more different molecules in the crystalline lattice). During the development of this type of materials it is essential to assess their stability in relation to their pure solid components to ensure that they do not decompose during the storage period. The standard molar enthalpy of the reaction $(A:B)_b(\text{cr}) \rightarrow A(\text{cr}) + bB(\text{cr})$, which reflects the difference in lattice energy between a given co-crystal and its precursors, is an important aspect to for this evaluation. A simple way to determine this parameter is by measuring dissolution enthalpies.

The aim of this work was to use such measures to assess the influence of stoichiometry on the relative stability (enthalpic) of multi-component crystals composed by precursors of pharmaceutical interest. For this purpose, a calorimetric cell adaptable to a *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* was developed, which allows working with sample quantities <20mg. The new cell was evaluated in terms of quality and sensitivity. The accuracy and precision of the calorimetric system was evaluated using as standard reaction the dissolution of potassium chloride in water. It was also used as a test the determination of the enthalpic difference between the polymorphs I and II of 4'-hydroxyacetophenone (HAP) in DMSO. All these tests were performed at 298,15K. The potassium chloride dissolution tests led to a standard molar dissolution enthalpy of $\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,06 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, in excellent agreement with the calculated from NBS Tables, $\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,11 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. The dissolution of the HAP polymorphic system led to $\Delta_{\text{trs}}H_m^\circ (\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,48 \pm 0,10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, also agreeing with the literature, $\Delta_{\text{trs}}H_m^\circ (\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,49 \pm 0,13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

In order to study the energy of multicomponent pairs of crystals with different stoichiometries $(A:B/A:B_2)$, compounds based on maleic acid (MA) and fumaric acid (FA), and the amino acids phenylalanine (Phe) and valine (Val) were synthesized by mechanochemistry. The multi-component crystals obtained with a 1:1 ratio were (L refer to the enantiomer L and DL the racemic mixture): FA:LPhe, FA:DLPhe, MA:LPhe, MA:DLPhe, MA:LVal, and MA:DLVal; and with a 1:2 ratio: FA:LVal₂, FA:DLVal₂, MA:LPhe₂, and MA:DLPhe₂. In the case of MA:LPhe₂, crystals were also obtained by crystallization in water, which allowed the determination of the molecular and crystalline structure by single crystal X-ray diffraction (SCXRD). During the thesis it was possible to study the energy of the following two pairs of stoichiometry 1:1 and 1:2: MA:LPhe/MA:LPhe₂ and MA:DLPhe/MA:DLPhe₂. The results of the measurements of the enthalpy reaction dissociation of these compounds in their precursors, at 298,15K, obtained by solution calorimetry, were: $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:LPhe}) = 7,58 \pm 0,21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:LPhe}_2) = 16,08 \pm 0,28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}) = 7,55 \pm 0,22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ and $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}_2) = 15,87 \pm 0,47 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. These results indicate that, enthalpically, the systems are stable in relation to their decomposition in the precursors since the process is always endothermic. It also suggests that, at least in this limited number of cases, additivity is approximately observed since $\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:Phe}_2) \sim 2\Delta_r H_m^\circ (\text{MA:Phe})$. It was also possible to obtain the following values of lattice enthalpies: $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ (\text{MA:LPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ (\text{MA:LPhe}_2) = 447,3 \pm 7,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}) = 278,2 \pm 4,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ (\text{MA:DLPhe}_2) = 447,1 \pm 7,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. In this case it is

interesting to note that the differences in lattice enthalpy between the 1:1 and 1:2 stoichiometry pairs are approximately equal to the sublimation enthalpy of the precursor responsible for the stoichiometry difference: $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}_2) - \Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA:Phe}) \sim \Delta_{\text{sub}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{Phe})$.

Keywords: Calorimetry, Calorimetric Cell, Multi-component Crystals, Maleic Acid, Amino Acids.

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	II
Abstract	IV
Índice de Figuras	VII
Índice de Tabelas	IX
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	X
1. Introdução	1
2. Parte Experimental	6
2.1. Métodos Gerais	6
2.2. Reagentes	7
2.2.1. Síntese – Polimorfos de 4'-Hidroxiacetofenona	9
2.2.2. Síntese – Cristais Multicomponentes por Mecanoquímica	9
2.3. Calorimetria de Dissolução	10
3. Resultados e Discussão	14
3.1. Célula Calorimétrica	14
3.1.1. Verificação da Qualidade do Sinal Calorimétrico	14
3.1.2. Avaliação da Sensibilidade do Sistema Calorimétrico	15
3.1.3. Verificação da Precisão do Aparelho	16
3.1.4. Estudo de Dissolução de Polimorfos de 4'-Hidroxiacetofenona	18
3.2. Estudo de Materiais Multicomponentes	20
3.2.1. Caracterização dos Materiais	20
3.2.2. Estrutura dos Materiais	24
3.2.3. Energética de Cristais Multicomponentes	26
4. Conclusões	29
5. Bibliografia	30
Apêndices	34
Apêndice A. Análises dos Reagentes por XRPD	34
Apêndice B. Análise dos Cristais Multicomponentes por XRPD	39
Apêndice C. Termogramas de DSC	44
Apêndice D. Termogramas de TGA	45
Apêndice E. Dados de Calorimetria	46

Índice de Figuras

Figura 1.1- Representação esquemática dos diferentes tipos de materiais cristalinos que podem ser produzidos com APIs.	2
Figura 1.2- Exemplos de sintões supramoleculares comuns.	2
Figura 1.3- Estrutura molecular de Ácido Maleico (MA), Ácido Fumárico (FA), e dos aminoácidos: Valina (Val), e Fenilalanina (Phe).	4
Figura 2.1- Aparelho LKB 2277 Thermal Activity Monitor utilizado neste estudo: 1 calorímetro, 2 unidades calorimétricas, 3 banho de água.	10
Figura 2.2- Célula calorimétrica desenvolvida neste trabalho: 1 vaso calorimétrico; 2 interface; 3 agitador; 4 capilar de vidro contendo a resistência de calibração; 5 sistema de libertação da amostra; 6 corpo da célula; 7 bloco de suporte do motor e sistema de libertação de amostra; 8 motor de agitação; 9 manípulo que controla a plataforma 5a.	11
Figura 2.3- (a) amostra sob a forma de pastilha; (b) cadinho de aço inoxidável 316L para amostras sob a forma de pó.	11
Figura 2.4- Esquema de uma experiência típica de calorimetria de dissolução: a dissolução do composto; b calibração elétrica; c fim da libertação de calor.	13
Figura 3.1- Linhas de base obtidas com a célula testada neste trabalho: a célula vazia e sem agitação, b célula com água desionizada e agitação, c célula com DMSO e agitação.	15
Figura 3.2- Variação do pico da área em função do calor dissipado por efeito de Joule dentro do copo calorimétrico por 300 (círculo azul) e 1200 s (triângulo laranja).	16
Figura 3.3- Variação da entalpia de formação molar padrão do cloreto de potássio em água, em função do número de moléculas, n_{H_2O} , de água na solução. ⁷⁵	18
Figura 3.4- Ciclo termodinâmico usado para obter a entalpia de transição entre dois polimorfos de HAP, a partir de medidas de entalpia de solução no mesmo solvente.	18
Figura 3.5- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho (cor escura) com o simulado com base nas estruturas de raios-X de cristal único na literatura (cor clara): MA:LPhe (azul; Ref. EDAQIX) ⁴⁶ e MA:DLPhe (vermelho, Ref. VAGVIJ); ⁴⁵ e respectivos difratogramas de raios-X de pós obtidos para os precursores: DLPhe (verde); LPhe (amarelo) e MA (azul petróleo).	21
Figura 3.6- Termogramas de calorimetria de varrimento diferencial obtidos para os precursores MA (azul), LPhe (vermelho) e DLPhe (verde) e cristal multicomponentes: MA:LPhe (amarelo); MA:LPhe ₂ (laranja); MA:DLPhe (roxo) e MA:DLPhe ₂ (cinza).	22
Figura 3.7- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho de MA:LPhe ₂ (azul claro) com o simulado com base na estrutura de raios-X de cristal único (azul claro). Difratogramas de raios-X de pós de MA:DLPhe ₂ (vermelho); e respectivos difratogramas de raios-X de pós obtidos para os precursores: DLPhe (verde); LPhe (amarelo) e MA (azul petróleo).	23
Figura 3.8- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho (cor escura) com o simulado com base nas estruturas de raios-X de cristal único na literatura (cor clara): FA:LPhe (azul; Ref. OJEPEY) ⁴³ ; FA:DLPhe (vermelho; Ref. VIKLOR) ⁴⁸ ; FA:LVal ₂ (verde; Ref. VIKLUX) ⁴⁸ ; FA:DLVal ₂ (amarelo; Ref. HAGYEYU) ⁴⁴ ; MA:LVal (laranja; Ref. NUZMIG) ⁵⁰ ; MA:DLVal (cinza; Ref. QURSUR) ⁴⁷	24
Figura 3.9- Comparação entre as unidade assimetria das células unitárias da estrutura cristalina da (a) MA:LPhe ₂ determinada na sequência deste trabalho, e as (b) estruturas anteriormente reportadas na literatura para o sal de MA:LPhe (referência da CCD, EDAXIQ) ⁴⁶ e de (c) MA:DLPhe (referência da CCD, VAGVIJ). ⁴⁵	25

Figura 3.10- Ciclo termodinâmico usado para obter a entalpia de rede, $\Delta_{\text{Lat}} H_{\text{m}}^{\circ}$, dos sais MA:Phe_b, a partir da entalpia da reação 3.12, $\Delta_{\text{r}} H_{\text{m}}^{\circ}(3.12)$, e das entalpias de sublimação do ácido maleico $\Delta_{\text{sub}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{MA})$ e da fenilalanina $\Delta_{\text{sub}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{Phe})$ 27

Índice de Tabelas

Tabela 1.1- Cristais multicomponentes dos ácidos fumárico (FA) e maleico (MA) com os isômeros óticos dos aminoácidos fenilalanina (LPhe e DLPhe) e valina (LVal e DLVal).	4
Tabela 2.1- Massas de ácido fumárico e maleico, e de aminoácido utilizado em cada uma das sínteses mecanoquímica na proporção de 1:1 e 1:2.	9
Tabela 3.1- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de cloreto de potássio em água desionizada.	17
Tabela 3.2- Resultados obtidos nas dissoluções dos polimorfos I e II de 4'HAP em DMSO.	19
Tabela 3.3- Resultados das sínteses de mecanoquímica realizadas tendo por base as análises de XRPD	20
Tabela 3.4- Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para MA:LPhe ₂	23
Tabela 3.5- Entalpias de solução, $\Delta_{\text{sln}} H_{\text{m}}^{\circ}$, dos processos 3.13 a 3.15, e entalpias molar padrão de reação, $\Delta_{\text{r}} H_{\text{m}}^{\circ}$, para a reação 3.12, determinadas para os diferentes materiais estudados neste trabalho a 298,15K.	27

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

$\Delta_r H$	Variação da Entalpia de reação
$\Delta_{\text{trs}} H_m^\circ$	Entalpia de transição molar padrão
$\Delta_f H_m^\circ$	Entalpia de formação molar padrão
$\Delta_{\text{sln}} H_m^\circ$	Entalpia de dissolução molar padrão
$\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$	Entalpia de sublimação molar padrão
$\Delta_{\text{Lat}} H_m^\circ$	Entalpia de rede molar padrão
$\Delta_{\text{sln}} h$	Entalpia de dissolução mássica ou específica
$\Delta_r G$	Variação da energia de Gibbs de reação
$\Delta_r S$	Variação da Entropia de reação
A	Área
AA	Aminoácido
API	Acrónimo Inglês para ingrediente farmacêutico ativo (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
CCD	Acrónimo Inglês para <i>Cambridge Crystallographic Database</i>
DSC	Acrónimo Inglês para Calorimetria de Varrimento Diferencial (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
EA	Acrónimo Inglês para Análise Elementar (<i>Elementary Analysis</i>)
FA	Ácido Fumárico
GRAS	Acrónimo Inglês para Geralmente Reconhecido Como Seguro (<i>Generally Recognized As Safe</i>)
HAP	4'-Hidroxiacetofenona
Phe	Fenilalanina
m	Massa da amostra
M	Massa molar da amostra
MA	Ácido Maleico
n	Quantidade de substância em moles
P	Potência dissipada
q	Calor dissipado durante uma calibração elétrica
Q	Calor associado a experiência
ε	Constante de calibração
SCXRD	Acrónimo Inglês para Difração de Raios-X de Cristal Único (<i>Single Crystal X-Ray Diffraction</i>)
T	Temperatura
T_{fus}	Temperatura de fusão
T_{on}	Temperatura de início do pico de um dado evento térmico numa experiência de DSC/TG
T_{max}	Temperatura do máximo do pico de um dado evento térmico numa experiência de DSC
TAM	do inglês Thermal Activity Monitor
TG	Acrónimo Inglês para Análise Termogravimétrica (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
u.a	Sigla para Unidades arbitrárias
Val	Valina
XRPD	Acrónimo Inglês para Difração de Raios-X de Pós (<i>X-Ray Powder Diffraction</i>)

1. Introdução

Muitos dos princípios farmacêuticos ativos (também conhecidos pelo acrónimo em Inglês API) formulados são sólidos cristalinos à temperatura ambiente.¹⁻³ Isto deve-se sobretudo à facilidade de fabrico, manuseamento, vida útil e estabilidade, quando comparados com alternativas líquidas.^{4,5} No entanto, estima-se que cerca de 90% dos novos compostos em desenvolvimento pela indústria farmacêutica apresentam solubilidade reduzida em meios aquosos e, por conseguinte, apresentam baixa biodisponibilidade.⁶⁻⁹ É, por isso, importante desenvolver metodologias que permitam melhorar a solubilidade de APIs pouco solúveis de modo a torná-los eficazes. Isso inclui, por exemplo, o controlo do polimorfismo (dois polimorfos diferentes, isto é duas formas cristalinas diferentes da mesma molécula, podem apresentar solubilidades consideravelmente diferentes)^{3,10,11} e a síntese de cristais multicomponentes.^{10,12,13} Estes últimos são o tema central da presente Tese, focada num aspeto praticamente inexplorado: avaliar até que ponto diferenças de estequiometria influenciam a estabilidade de cristais multicomponentes, relativamente à sua decomposição nos precursores. A Tese aborda ainda a energética do polimorfismo, embora num grau muito mais reduzido. Esta incursão foi motivada pelo facto de o polimorfismo ser um dos temas de estudo principais do grupo onde o trabalho foi realizado (Grupo de Energética Molecular), havendo, por isso, interesse, em avaliar, se a célula calorimétrica desenvolvida no âmbito desta Tese (ver adiante) para os estudos de cristais multicomponentes, podia ser aplicada com sucesso à investigação do polimorfismo em sólidos orgânicos.

Os cristais multicomponentes são materiais com mais do que uma espécie molecular diferente na rede cristalina. Tal como dito anteriormente, estes surgem como uma alternativa para melhorar a solubilidade e velocidade de dissolução de uma substância, sem comprometer a sua ação terapêutica.¹⁴⁻¹⁶ Estes são constituídos pelo API, cujas propriedades se pretendem melhorar, e por co-formadores, que são compostos normalmente solúveis em água e não tóxicos (geralmente reconhecidos como seguros – GRAS), onde se incluem, por exemplo, os aminoácidos.¹⁴ Atualmente, existem no mercado diversos medicamentos baseados neste tipo de materiais, como por exemplo, o fármaco *Entresto*[®], que é utilizado para o tratamento da falência cardíaca.^{2,17}

Consoante o tipo de co-formador na rede cristalina, as formas obtidas podem ser denominadas como co-cristais, sais ou solvatos, Figura 1.1.⁷ Estas diferem no estado físico dos seus precursores puros isolados à temperatura (c.a. 293K) e pressão ambiente (i.e. 1 bar): nos co-cristais estes encontram-se no estado sólido;^{18,19} os solvatos contêm pelo menos um componente líquido; e os sais incluem espécies ionizadas (catião e anião).^{7,20}

A mecanoquímica é uma das técnicas mais utilizadas para a síntese de materiais multicomponentes, onde, recorrendo a energia mecânica (e.g. num moinho de bolas), se promove a reação entre sólidos.^{21,22} O processo pode envolver várias transformações, como a quebra/formação de ligações intramoleculares (e.g. ligações covalentes), interações intermoleculares (e.g. ligações de hidrogénio) ou transferência de protão entre os intervenientes. Face as reações convencionais, tem a vantagem de (i) permitir a interação entre sólidos não solúveis no mesmo solvente, (ii) evitar condições de síntese desfavoráveis (e.g. temperaturas elevadas) e (iii) de um ponto de vista ambiental, permite evitar a utilização de solventes.²³⁻²⁵ Ainda assim, esta técnica apresenta algumas dificuldades para produção em larga escala.

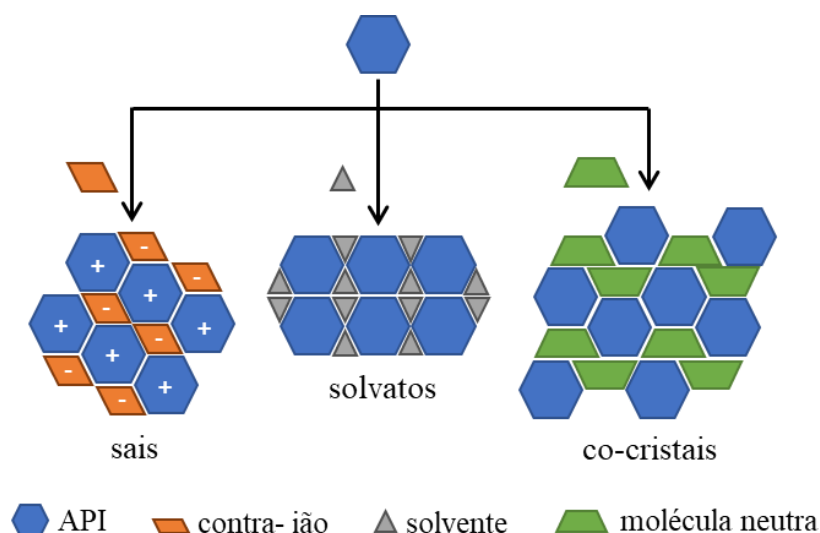


Figura 1.1- Representação esquemática dos diferentes tipos de materiais cristalinos que podem ser produzidos com APIs.

Tendo em conta este panorama, a Engenharia de Cristais (*Crystal Engineering*) surgiu como resposta à necessidade de produzir estruturas moleculares em estado sólido com propriedades desenhadas para aplicações específicas.^{2,26–29} Esta baseia-se em conceitos supramoleculares, como sintões, que, tal como definido por Desiraju,³⁰ “*corresponde a uma unidade estrutural que serve de base à construção de um cristal a partir de interações intermoleculares características*”. A Figura 1.2 mostra exemplos de sintões supramoleculares comuns. Tendo este conceito como base, Gavezzoti e Dunitz,³¹ estabeleceram, teoricamente, uma hierarquia de energias de ligação para estes sintões, com vista a avaliar, por exemplo, se um dado API formará um co-cristal com um dado co-formador. O estudo destas unidades estruturais tem, até aqui, vindo a ser explorado essencialmente por via teórica. Estudos experimentais são, por isso, importantes para validar estas previsões e melhorar o conhecimento sobre os mecanismos de formação de cristais multicomponentes.

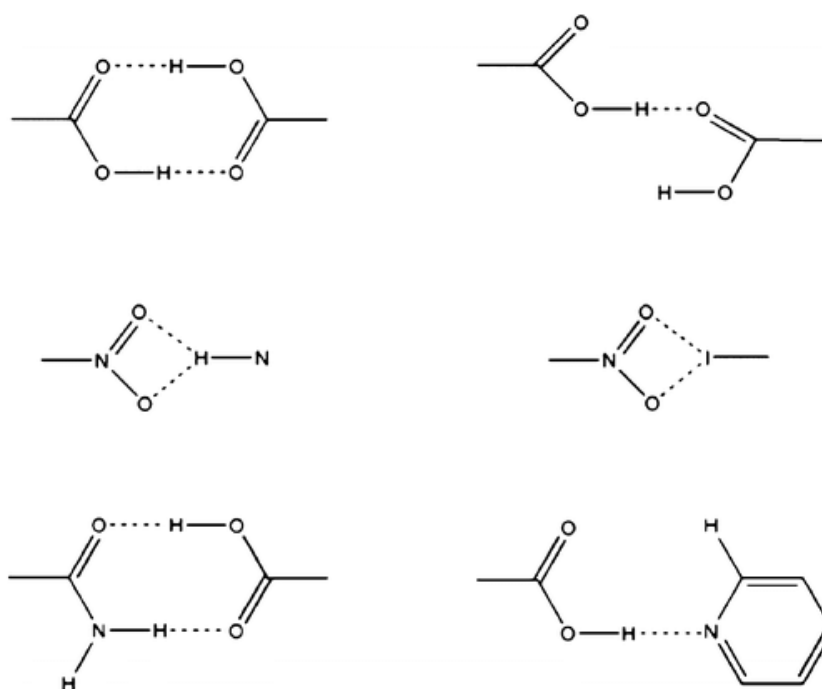


Figura 1.2- Exemplos de sintões supramoleculares comuns.

Apesar de a literatura sobre síntese de cristais multicomponentes ser vasta e de existirem estudos teóricos extensos sobre a energética de co-cristais,³² os estudos experimentais deste tipo de materiais são comparativamente reduzidos. Podem citar-se como exemplos representativos celecoxib:nicotinamida,³³ flubendazole:ácido maleico,³⁴ nicotinamida:R-ácido mandélico,³⁵ ácido fumárico:glicina e ácido maleico:glicina.³⁶

Em termos termodinâmicos, a estabilidade de um cristal multicomponente (A : B_b) relativamente aos seus precursores pode ser avaliada com base na determinação da variação de energia de Gibbs, $\Delta_r G$, do processo:



O valor de $\Delta_r G$, a uma dada temperatura, indica qual a direção de espontaneidade da reação 1.1: (i) $\Delta_r G > 0$, o co-cristal é mais estável que os precursores; (ii) $\Delta_r G < 0$, o co-cristal tenderá a decompor-se; (iii) $\Delta_r G = 0$, o co-cristal e os precursores estão em equilíbrio.³⁷

O valor de energia Gibbs está relacionado com a entalpia ($\Delta_r H$) e entropia ($\Delta_r S$) segundo a equação:

$$\Delta_r G = \Delta_r H - T\Delta_r S \quad (1.2)$$

onde T é a temperatura. A determinação de $\Delta_r G$ pode ser realizada através de medidas de solubilidade,^{33,36} a entropia, $\Delta_r S$, com base em medidas de capacidade calorífica,³⁸⁻⁴⁰ e a entalpia, $\Delta_r H$, através de experiências de calorimetria de solução.^{34,38}

Embora na literatura sejam frequentes os estudos envolvendo cristais multicomponentes,³² existem ainda questões fundamentais para as quais não existe resposta: (i) qual a contribuição, entálpica ou entrópica, dominante para a sua estabilização?; (ii) no caso de materiais preparados por mecanoquímica, $\Delta_r G$ é sempre menor que zero e por esse motivo favorável, ou ocorre devido ao processo envolver energias elevadas? (iii) é possível controlar a estequiometria de um cristal multicomponente? e (iv) de que forma a estequiometria afeta a estabilidade do material? De realçar que, relativamente aos dois últimos pontos, apesar de existirem alguns estudos na literatura sobre o impacto da estequiometria em materiais multicompetentes,^{41,42} estes necessitam de ser expandidos de forma a obter uma visão mais global sobre o seu impacto, por exemplo, na energética destes materiais.

Com o presente trabalho pretende-se estudar a energética de materiais multicomponentes e, em particular, avaliar a influência da estequiometria na entalpia da reação 1.1. Escolheram-se, para o efeito, compostos com estequiometria 1:1 e 1:2 de ácido fumárico (FA) e ácido maleico (MA) com os aminoácidos fenilalanina (Phe) e valina (Val), Figura 1.3. Esta escolha deveu-se ao facto de: (i) estudos anteriores terem mostrado ser possível produzir materiais de FA com estes aminoácidos, tanto com estequiometria 1:1 como 1:2 (Tabela 1.1);⁴³⁻⁴⁸ e (ii) estudos preliminares realizados no Grupo de Energética Molecular terem demonstrado ser possível sintetizar co-cristais com estas duas estequiometrias usando MA e Phe.

Para além disso, os ácidos fumárico e maleico, são substâncias multifuncionais com aplicações em quase todos os campos da indústria química. O ácido maleico é utilizado como matéria prima na produção de resinas, poliésteres, revestimentos, aditivos lubrificantes, plastificantes, co-polímeros e produtos químicos agrícolas.⁴⁹ Na indústria farmacêutica, este tem sido utilizado como excipiente e co-formador, devido a sua elevada solubilidade.⁴⁹ O ácido fumárico e seus derivados (fumaratos) são

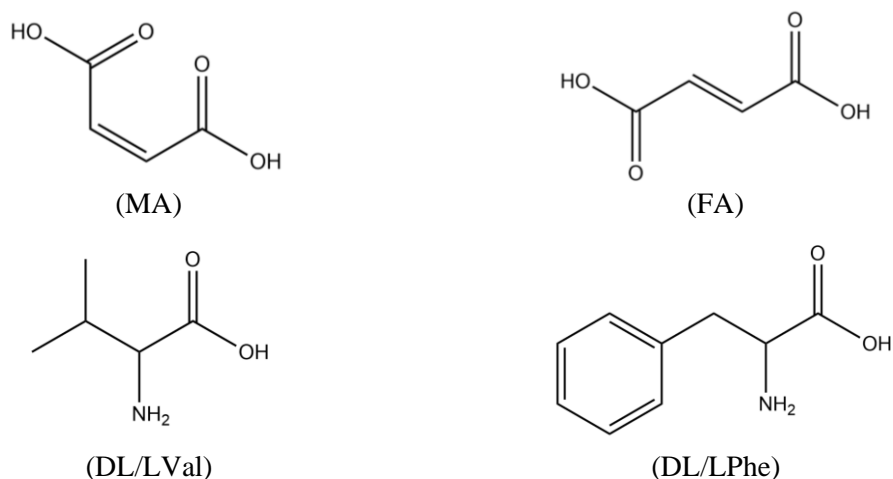


Figura 1.3- Estrutura molecular de Ácido Maleico (MA), Ácido Fumárico (FA), e dos aminoácidos: Valina (Val), e Fenilalanina (Phe).

Tabela 1.1- Cristais multicomponentes dos ácidos fumárico (FA) e maleico (MA) com os isômeros óticos dos aminoácidos fenilalanina (LPhe e DLPhe) e valina (LVal e DLVal).

Cristais	Refcode	T/K	Grupo Espacial	Célula Unitária						Ref.
				<i>a</i> /Å	<i>b</i> /Å	<i>c</i> /Å	α /°	β /°	γ /°	
FA:LPhe	OJEPEY	283-303	<i>P1</i>	5,7016	11,4864	11,5542	67,953	81,158	79,379	43
FA:DLPhe	VIKLOR	173	<i>P1</i>	5,499	11,661	11,909	64,67	78,00	84,17	48
FA:LVal ₂	VIKLUX	173	<i>C2</i>	22,3080	7,2294	5,3070	90	91,205	90	48
FA:DLVal ₂	HAGYEU	283-303	<i>C2/c</i>	24,417	7,5713	10,013	90	109,268	90	44
MA:LPhe	EDAXIQ	283-303	<i>P2₁</i>	11,0560	5,3326	11,4712	90	101,070	90	46
MA:DLPhe	VAGVIJ	123	<i>P2₁/n</i>	12,308	5,9942	18,061	90	99,15	90	45
MA:LVal	NUZMIG	283-303	<i>P2₁</i>	5,7793	7,5974	12,9136	90	93,130	90	⁵⁰
MA:DLVal	QURSUR	150	<i>P1</i>	6,1830	9,6480	10,534	104,92	106,32	104,40	47

utilizados como APIs para o tratamento de psoríase e esclerose múltipla, sendo ainda usados como aditivos alimentares, na produção de resinas de poliéster, lacas para mobiliário e na produção de papel.^{36,51,52}

Os cristais multicomponentes produzidos foram estudados do ponto de vista energético por calorimetria de solução. Para o efeito, e como dito anteriormente, foi desenvolvida, no âmbito desta Tese, uma célula adaptável a um calorímetro *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* (TAM).

Conforme já mencionado, o polimorfismo em sólidos moleculares orgânicos é, atualmente, um dos temas centrais dos estudos realizados no Grupo de Energética Molecular. Esses estudos têm sido sobretudo motivados pela dificuldade existente em desenvolver estratégias seguras para controlo do polimorfismo. Diferentes polimorfos podem apresentar diferentes propriedades físicas e químicas (e.g. cor, ponto de fusão, solubilidade, compressibilidade).^{10,53–55} No caso de indústrias como a farmacêutica, este fenómeno pode constituir tanto um problema como uma oportunidade. Por um lado, a sua falta de controlo pode ter impacto no uso seguro de um medicamento. Por outro, representa uma oportunidade, pois permite (i) selecionar a forma cristalina mais adequada a uma dada aplicação,⁵⁶ e (ii) o registo de novas patentes baseadas numa mesma substância.²

Um exemplo, que ilustra o impacto da falta de controlo do polimorfismo, é o do *Ritonavir*, que foi o primeiro medicamento eficiente para o tratamento da SIDA.⁵⁷ Durante o seu desenvolvimento foi apenas identificada uma forma cristalina. Esta era comercializada sob a forma de uma solução saturada

em cápsulas semissólidas. Contudo, anos após a sua entrada no mercado, surgiu um novo polimorfo nas linhas de produção que apresentava uma solubilidade substancialmente inferior à da forma inicialmente produzida. Como resultado, a solução contida nas cápsulas passou a apresentar partículas sólidas dispersas.⁵⁷ Esta descoberta conduziu à retirada do *Ritonavir* do mercado, pondo em causa a sobrevivência dos pacientes que dele dependiam, até ser desenvolvida uma nova formulação com solubilidade satisfatória.⁵⁸

Neste contexto, tendo em vista a aplicação da célula calorimétrica acima mencionada ao estudo da energética do polimorfismo, determinou-se a diferença de entalpia entre os dois polimorfos da 4'-hidroxiacetofenona, $\Delta_{\text{trs}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{II} \rightarrow \text{I})$, com base em medidas de entalpias de dissolução em dimetilsulfóxido. Este valor já tinha sido anteriormente determinado no grupo de Energética Molecular usando um calorímetro isoperibol e etanol como solvente.³⁸ O facto de se tratar de um valor pequeno ($\sim 0,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) e se ter obtido uma excelente concordância entre as duas determinações, sugere que a célula calorimétrica garante a fiabilidade necessária para ser aplicada em estudos de polimorfismo.

2. Parte Experimental

Neste capítulo é apresentada a caracterização de todos os reagentes utilizados neste trabalho. É, também, feita uma descrição de cada técnica experimental utilizada na síntese e caracterização dos materiais e nas medidas termodinâmicas.

2.1. Métodos Gerais

A caracterização de reagentes e produtos foi realizada recorrendo a várias técnicas. A análise elementar (EA) foi efetuada no Laboratório de Análises do Instituto Superior Técnico, num aparelho *Fisons EA1108*, que permite determinar as quantidades de carbono e nitrogénio com a incerteza de $\pm 0,3\%$, e a quantidade de hidrogénio com uma incerteza de $\pm 0,1\%$.

A determinação de pureza foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência - espetrometria de massa (HPLC-MS), no Laboratório de Espectroscopia de Massa do Instituto Superior Técnico. As amostras foram analisadas num sistema *HPLC Dionex Ultimate 3000SD* com detetor de matriz de díodos (DAD) acoplado a um espetrómetro de massa com analisador-trapa de iões *LCQ Fleet* equipado com uma fonte de ionização por eletrospray (Thermo Scientific). A separação cromatográfica foi realizada numa coluna *Phenomenex C18 Luna*[®] de 100Å (150×4,6mm, tamanho de partícula 5µm). A fase móvel da coluna consistiu numa mistura de 0,1%(v/v) de uma solução de ácido fórmico em água (A) e acetonitrilo (B). O gradiente de eluição foi: 0min, 5% B; 20min, 70% B; 22min, 100% B; 22-30min, 100%; 30-45min, 5% B. O volume de amostra injetado foi de 10µL, a uma taxa de fluxo de 300µL·min⁻¹. A temperatura da coluna foi mantida a 308K. Os espectros de massa foram obtidos em modo positivo de ionização por eletrospray utilizando os seguintes parâmetros: voltagem de spray, +4,5kV; voltagem capilar, -18V; offset das lentes de transferência de iões, +63V; pressão de gás de nebulização (N₂), 80 u.a.; pressão do gás de secagem (N₂), de 20 u.a.; temperatura do capilar de transferência, 573K. Tipicamente os espectros corresponderam a uma média de 20-30 varrimentos, e foram registados num intervalo de massa entre 100-800u. A aquisição e tratamento de dados foram realizados utilizando o software *Xcalibur 2.2*.

A caracterização por difração de raios-X de pós (XRPD) foi efetuada num difratómetro *D8 Advance Bruker* ou num difratómetro *Philips X'Pert PRO X-ray*. No primeiro difratómetro, foram utilizados um detetor *LinxEye* e uma fonte radiação de Cu-Kα ($\lambda=1,5406\text{\AA}$) aplicando uma voltagem de 40kV e amperagem de 40mA. As amostras foram moídas num almofariz, colocadas num porta-amostra de vidro e estudadas em 2θ numa gama de 5-35°. No segundo aparelho, utilizou-se um detetor *X'Celerator* e uma fonte de radiação de Cu-Kα, na qual foi aplicada uma diferença de potencial e corrente de 40kV e 30mA, respetivamente. As amostras foram preparadas por moagem num almofariz de ágata, colocadas num porta-amostras de alumínio e analisadas em 2θ numa gama de 3-50°. A indexação dos padrões de difração foi realizada com recurso ao programa *Cellref*.⁵⁹

As estruturas de raios-X de cristal único (SCXRD) foram determinadas no Laboratório de Cristalografia do Instituto Superior Técnico. Para o efeito, foi utilizado um difratómetro com detetor de área *Bruker AXS-KAPPA APEX II*, usando uma fonte de radiação Mo-Kα ($\lambda=0,71073\text{\AA}$) com uma voltagem de 50kV e uma corrente de 30mA. O cristal único selecionado de cada amostra foi coberto em óleo *Paratone-N* e montado num anel *Kapton*.

As análises termogravimétricas (TG) foram executadas num *TGA-7* da *Perkin Elmer*. As amostras com massas de 2-15 mg foram colocadas num cadinho aberto de platina e submetidas a um aquecimento de 5K·min⁻¹, entre 298K e 618K. Como gás de purga foi utilizado nitrogénio (Praxair 5.0, pureza 99,999%), usando um fluxo de 22,5cm³·min⁻¹ sobre a amostra, e aplicando um fluxo de 38cm³·min⁻¹ na

câmara da balança. A escala de massa do instrumento foi calibrada com um padrão de 100mg e a calibração de temperatura a $5\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ foi baseada na medição da temperatura de Curie (T_C) de níquel (Perkin-Elmer, pureza 99,99%, $T_C=628,45\text{K}$) e de uma liga de alumel (Perkin-Elmer, $T_C=427,35\text{K}$).

As experiências de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) foram realizadas num DSC-7 da Perkin Elmer num intervalo de temperatura de 298-570K. As amostras com massas de 1-7mg, medidas numa balança Mettler XS 205 (precisão de $\pm 10\mu\text{g}$), foram seladas em cadinhos de alumínio. Todas as experiências foram realizadas a uma taxa de aquecimento de $5\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogénio (Praxair, 5.0) com fluxo de $30\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. A escala de temperatura foi calibrada com base na medida da temperatura de fusão do índio (Perkin-Elmer, pureza 99,999%, $T_{\text{fus}}=429,75\text{K}$), do chumbo (Goodfellow, pureza 99,995%, $T_{\text{fus}}=600,61\text{K}$) e do zinco (Perkin-Elmer, pureza 99,999%, $T_{\text{fus}}=692,65\text{K}$). Por sua vez, a escala de energia foi calibrada com base na entalpia de fusão do índio ($\Delta_{\text{fus}}h = 28,45\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$).

Tanto as experiências de TG como de DSC, foram monitorizadas e analisadas pelo software Pyris V. 7.0.0.0110.

O ponto de fusão foi ainda determinado num aparelho Stuart SMP3. As amostras foram preparadas em capilares de vidro e posteriormente colocadas no bloco de aquecimento, onde se encontra uma sonda Pt100 que permite a medição e controlo de temperatura. As amostras foram submetidas a uma taxa de aquecimento de $5\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ num intervalo 473-583K, e a temperatura monitorizada com uma resolução de 0,1K.

2.2. Reagentes

O cloreto de potássio (KCl, Fluka Analytical, pureza 99,9995%) foi utilizado após secagem por 24h em estufa a cerca de 373K, seguido de arrefecimento em exsiccador contendo sílica gel. A água destilada foi desionizada num sistema Millipore, assegurando uma condutividade de $\leq 0,1\mu\text{S}$. O dimetilsulfóxido (DMSO, Fisher Chemical, 99,96%) foi utilizado como recebido pelo fornecedor. A 4'-hidroxiacetofenona (HAP, Fluka Analytical, pureza 98%) foi purificada por sublimação a 383K e 13Pa. O etanol (EtOH, Panreac, 99.9%) foi utilizado como recebido pelo fornecedor.

Ácido Fumárico (Fluka Analytical, pureza $\geq 99,0\%$). O ácido fumárico foi utilizado como recebido. A análise elementar prevista para $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ é de C 41,39% e H 3,47%, está de acordo com os resultados obtidos: C $41,38\pm 0,04\%$ e H $3,47\pm 0,03\%$ (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). Do ponto de vista de fase cristalina, o difratograma do ácido fumárico indexa como monoclínico, grupo espacial $P2_1/c$, e parâmetros de célula: $a=7,5855\pm 0,1062\text{\AA}$; $b=15,0386\pm 0,0114\text{\AA}$; $c=6,6610\pm 0,0885\text{\AA}$; $\beta=111,61\pm 1,807^\circ$ (ver Figura A.1 e Tabela A.1). Estes resultados estão de acordo com o esperado para o polimorfo α , com referência na *Cambridge Crystallographic Datacenter* (CCD) FUMAAC (grupo espacial $P2_1/c$, $a=7,619\text{\AA}$, $b=15,014\text{\AA}$, $c=6,686\text{\AA}$, $\beta=112,00^\circ$).^{60,61} Estudos realizados no aparelho de ponto de fusão mostraram que a fusão deste composto ocorre entre 560,35K e 579,85K, sendo acompanhada por decomposição e sublimação. Estes resultados encontram-se de acordo com dados previamente apresentados na literatura, $T_{\text{fus}}=571,2\pm 0,7\text{K}$.³⁶ Ainda assim, experiências de TG sugerem que a decomposição do compostos é iniciada a uma temperatura de $T_{\text{on}}=507,62\text{K}$ (ver Figura D.1).

Ácido Maleico (Fluka Analytical, pureza $\geq 99,0\%$). O composto foi utilizado como recebido. A análise elementar prevista para $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ é C 41,39% e H 3,47%, está de acordo com os resultados obtidos: C $41,31\pm 0,13\%$ e H $3,37\pm 0,11\%$ (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). O padrão de difração de raios-X de pós foi indexado a uma estrutura monoclínica, grupo espacial $P2_1/c$, com os parâmetros de célula: $a=7,4813\pm 0,0330\text{\AA}$; $b=10,0995\pm 0,0145\text{\AA}$; $c=7,6204\pm 0,0319\text{\AA}$; $\beta=123,66\pm 0,275^\circ$ (ver Figura A.2 e Tabela A.2). Este corresponde à forma I com

referência na CCD MALIAC (grupo espacial $P2_1/c$, $a=7,47\pm0,01\text{\AA}$, $b=10,15\pm0,01\text{\AA}$, $c=7,65\pm0,01\text{\AA}$, $\beta=123,5^\circ$).^{61,62} A análise de DSC revelou que a fusão do composto ocorre a $T_{\text{on}}=406,77\text{K}$ (ver Figura C.1). Este resultado encontra-se de acordo com a literatura, 403-407K.⁶³ O resultado de TG mostra que a esta temperatura o MA não apresenta sinais de degradação, iniciando-se neste caso a sua decomposição a $T_{\text{on}}=470,06\text{K}$ (Figura D.1).

L-Fenilalanina (Acros Organics, pureza 98,5-101,0%). O composto foi utilizado como recebido, visto que de acordo com o certificado de análises este apresentava uma pureza de 100%. A análise elementar prevista para $C_9H_{11}O_2N$ é C 65,44%, H 6,71% e N 8,48%, está de acordo com os resultados obtidos: 65,60 \pm 0,52%, H 6,64 \pm 0,18% e N 8,49 \pm 0,08% (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). Este composto foi indexado como monoclinico, grupo espacial $P2_1$ e com parâmetros de célula $a=8,7997\pm0,0115\text{\AA}$; $b=6,0423\pm0,0055\text{\AA}$; $c=31,4878\pm0,0350\text{\AA}$; $\beta=96,58\pm0,337^\circ$. (ver Figura A.3 e Tabela A.3) Esta estrutura corresponde ao polimorfo I com referência na CCD QQQAUJ06 (grupo espacial $P2_1$, $a=8,7955\pm0,0004\text{\AA}$, $b=6,0363\pm0,0002\text{\AA}$, $c=31,5233\pm0,0013\text{\AA}$, $\beta=96,6441\pm0,0012^\circ$).^{61,64} A análise de DSC revelou que a amostra funde a $T_{\text{on}}=526,38\text{K}$, (ver Figura C.1) sendo que, de acordo com os resultados de TG, este processo é acompanhado por decomposição e sublimação ($T_{\text{on}}=483,15\text{K}$; Figura D.1). A temperatura de fusão determinada encontra-se a baixo do reportado na literatura, $T_{\text{fus}}=549,68\text{K}$,⁶⁵ obtida por DSC a $10\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$, usando uma amostra não caracterizada do ponto de vista cristalográfico.

DL-Fenilalanina (Alfa Aesar com pureza 99%). O composto foi utilizado como recebido. A análise elementar prevista para $C_9H_{11}O_2N$ é C 65,44%, H 6,71% e N 8,48%, está de acordo com os resultados obtidos: C 65,21 \pm 0,10%, H 6,83 \pm 0,30% e N 8,71 \pm 0,06% (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). Cristalograficamente não foi possível indexar a uma estrutura na literatura (ver Figura A.4). A análise térmica por DSC revela que a fusão ocorre a $T_{\text{on}}=544,43\text{K}$ (ver Figura C.1) sendo que, por termogravimetria, o composto começa a decompor-se e sublimar antes de alcançar esta temperatura ($T_{\text{on}}=511,95\text{K}$; Figura D.1). A temperatura de fusão obtida encontra-se a baixo do indicado na literatura, $T_{\text{fus}}=549,95\text{K}$,⁶⁶ obtida por DSC a $10\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$, usando uma amostra não caracterizada do ponto de vista cristalográfico.

L-Valina (Alfa Aesar, pureza 99%). O composto foi utilizado como recebido. A análise elementar prevista para $C_5H_{11}O_2N$ é C 51,26%, H 9,46% e N 11,93%, está de acordo com os resultados obtidos: C 51,31 \pm 0,17%, H 9,44 \pm 0,04% e N 11,93 \pm 0,04% (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). Do ponto de vista cristalográfico, foi indexado como monoclinico, grupo espacial $P2_1$ e com parâmetros de célula: $a=9,6612\pm0,0083\text{\AA}$; $b=5,2643\pm0,0059\text{\AA}$; $c=12,0515\pm0,0083\text{\AA}$; $\beta=90,84\pm0,255^\circ$. (ver Figura A.5 e Tabela A.4) Esta estrutura refere-se à referência da CCD LVALIN05 (grupo espacial $P2_1$, $a=9,6697\pm0,0016\text{\AA}$, $b=5,2749\pm0,0009\text{\AA}$, $c=12,063\pm0,002\text{\AA}$, $\beta=90,803\pm0,014^\circ$).^{50,61} Estudos realizados no aparelho de ponto de fusão mostraram que a fusão deste composto ocorre entre 558,35K e 581,85K, sendo que, de acordo com análises de TG, este processo é acompanhado por decomposição e sublimação ($T_{\text{on}}=451,95\text{K}$; Figura D.1). Estes resultados encontram-se acima do reportado na literatura, $T_{\text{fus}}=542,58\text{K}$,⁶⁷ usando uma amostra não caracterizada do ponto de vista cristalográfico.

DL-Valina (Alfa Aesar de pureza 99%). O composto foi utilizado como recebido. A análise elementar prevista para $C_5H_{11}O_2N$ é C 51,26%, H 9,46% e N 11,93%, está de acordo com os resultados obtidos: C 51,09 \pm 0,41%, H 9,71 \pm 0,21% e N 12,29 \pm 0,16% (valores médios de dois ensaios, cuja incerteza corresponde ao desvio médio). Cristalograficamente, foi indexado como triclinico, de grupo espacial $P\bar{1}$ e parâmetros de célula: $a=5,2678\pm0,0091\text{\AA}$; $b=5,3963\pm0,0115\text{\AA}$; $c=11,0758\pm0,0095\text{\AA}$; $\alpha=91,09\pm0,16^\circ$; $\beta=92,49\pm0,15^\circ$; $\gamma=110,24\pm0,17^\circ$. (ver Figura A.6 e Tabela A.5) Esta estrutura refere-se corresponde à referência na CCD VALIDL05 ($P\bar{1}$, $a=5,2743\pm0,0004\text{\AA}$, $b=5,4111\pm0,0004\text{\AA}$, $c=11,0626\pm0,0007\text{\AA}$, $\alpha=91,0482\pm0,0012^\circ$, $\beta=92,5487\pm0,0012^\circ$, $\gamma=109,9633\pm0,0010^\circ$).^{61,68} A análise

térmica, realizada no aparelho de ponto de fusão, mostrou que a fusão deste composto ocorre entre 558,25K e 568,05K, sendo que, de acordo com os resultados de TG, este processo é acompanhado por decomposição e sublimação ($T_{on}=450,65K$; Figura D.1).

2.2.1. Síntese – Polimorfos de 4'-Hidroxiacetofenona

Os dois polimorfos de 4'-hidroxiacetofenona (HAP) foram preparados conforme descrito na literatura.³⁸ A forma I foi obtida aquecendo o material purificado numa estufa a 373K durante 24 horas. A forma II foi preparada por recristalização. Para o efeito, uma solução saturada de HAP em etanol foi preparada a 323K num tubo Schlenk. Após este processo, a solução foi aquecida até à temperatura de 328K, para garantir a solubilização completa do composto. Para evitar problemas de memória de fase cristalina, a solução foi mantida a esta temperatura durante 60 minutos, antes de iniciar o arrefecimento até 283K a uma velocidade de $\sim 0,5K \cdot min^{-1}$. O material preparado foi finalmente filtrado da solução e seco ao ar e à temperatura ambiente. A pureza dos dois polimorfos de HAP, verificada por análises de HPLC-MS, foi de 99,999%. O material obtido para a forma I, foi indexado ao grupo espacial monoclinico $P2_1/c$, com célula unitária $a=7,6922 \pm 0,0105 \text{ \AA}$; $b=8,3151 \pm 0,0102 \text{ \AA}$; $c=11,2308 \pm 0,0135 \text{ \AA}$; $\beta=94,82 \pm 0,312^\circ$. (Figura A.7 e Tabela A.6) A forma II foi indexada ao grupo espacial ortorrômbico $P2_12_12_1$ e com parâmetros de célula $a=6,1277 \pm 0,0036 \text{ \AA}$; $b=9,5301 \pm 0,0045 \text{ \AA}$; $c=24,3373 \pm 0,0112 \text{ \AA}$. (ver Figura A.7 e Tabela A.7) Estes resultados estão em excelente acordo com os obtidos por difração de raios-X de cristal único para a forma I e forma II da HAP, com referência na CCD HACTPH13 e HACTPH15, respetivamente (forma I, grupo espacial $P2_1/c$, e célula unitária $a=7,7200 \pm 0,0015 \text{ \AA}$, $b=8,3600 \pm 0,0017 \text{ \AA}$, $c=11,280 \pm 0,002 \text{ \AA}$, $\beta=95,02 \pm 0,03^\circ$; e forma II, grupo espacial $P2_12_12_1$, e célula unitária $a=6,1097 \pm 0,0011 \text{ \AA}$, $b=9,5293 \pm 0,0014 \text{ \AA}$, $c=24,313 \pm 0,004 \text{ \AA}$).^{38,61}

2.2.2. Síntese – Cristais Multicomponentes por Mecanoquímica

Para a síntese dos cristais multicomponentes recorreu-se à mecanoquímica. Para o efeito, verificou-se se apenas com o controlo da quantidade de cada um dos reagentes no interior do vaso reacional, seria possível obter materiais com estequiometria diferente (i.e. 1:1 e 1:2). Os ensaios foram realizados num Moinho de Bolas *Retsch MM400*, utilizando células de aço inoxidável cilíndricas de $25cm^3$, contendo duas bolas de 5mm de diâmetro do mesmo material. Foram usados tempos de moagem de 15min a uma frequência de 29Hz. As diferentes misturas foram previamente preparadas numa balança *Mettler Toledo XS205*, com uma incerteza de $\pm 0,01mg$, em frascos de 5ml, de modo a corresponder a uma massa de $\sim 200mg$ por sistema. No caso da mistura FA+LPhe adicionou-se

Tabela 2.1- Massas de ácido fumárico e maleico, e de aminoácido utilizado em cada uma das sínteses mecanoquímica na proporção de 1:1 e 1:2.

Proporção 1:1			Proporção 1:2		
	m_A/mg	m_{AA}/mg		m_A/mg	m_{AA}/mg
MA:LPhe	0,08266	0,11770	MA:LPhe	0,05174	0,14827
MA:DLPhe	0,08278	0,11763	MA:DLPhe	0,05210	0,14906
MA:LVal	0,09986	0,10428	MA:LVal	0,06663	0,13391
MA:DLVal	0,09974	0,10033	MA:DLVal	0,06674	0,13362
FA:LPhe	0,08263	0,11756	FA:LPhe	0,05217	0,14827
FA:DLPhe	0,08289	0,11873	FA:DLPhe	0,05208	0,14820
FA:LVal	0,09954	0,10073	FA:LVal	0,06668	0,13433
FA:DLVal	0,09989	0,10033	FA:DLVal	0,06660	0,13367

uma gota de etanol, uma vez que o resultado da primeira síntese foi um material amorfo. Na Tabela 2.1 encontram-se resumidas as massas determinadas para a síntese de cada sistema estudado, onde m_A se refere à massa de ácido fumárico ou maleico, e m_{AA} à massa de aminoácido. Os produtos resultantes das sínteses foram ainda cristalizados em água desionizada a 298,15K, com vista a ser possível a resolução da sua estrutura cristalina por difração de raios-X de cristal único. Os resultados destas sínteses serão discutidos em detalhe no Subcapítulo 3.2.1.

2.3. Calorimetria de Dissolução

As determinações das entalpias de dissolução foram realizadas utilizando um calorímetro *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* (1; Figura 2.1). O calorímetro é composto por um par de unidades calorimétricas que funcionam em modo diferencial (2): na primeira unidade ocorrem as reações e fenómenos térmicos que se pretender estudar; e a segunda contém um bloco de aço maciço, com o objetivo de funcionar como referência. O TAM segue o princípio de fluxo de calor, isto é, o calor produzido ou absorvido na célula, onde se estuda a reação, flui de modo a repor a estabilidade térmica. O calor é, então, transferido através de um sistema de termopilhas que funcionam como geradores termoelétricos, criando uma diferença de potencial que é proporcional ao fluxo de calor. Esta diferença é monitorizada através de um nanovoltímetro *Hewlett Packard 34420A*. A unidade calorimétrica encontra-se submersa num banho de água (3) mantido a uma temperatura constante de 298,15K, com uma estabilidade $\pm 10^{-4}$ K.

No interior do calorímetro, em contacto com as termopilhas, é introduzida a célula desenvolvida e testada neste trabalho, Figura 2.2. Esta consiste num vaso calorimétrico de aço inoxidável 316L de 20cm³ (1), vedado por uma interface (2) do mesmo material. Esta interface suporta o agitador (3), a resistência utilizada para calibração elétrica (4), e o sistema de libertação da amostra (5a-c). A interface é ajustada ao corpo da célula (6) construída por uma série de secções cilíndricas de politetrafluoretileno, PTFE (branco), e policloreto de vinil, PVC (preto). Esta construção visa minimizar o efeito de transferência de calor do exterior para o interior do calorímetro. Na parte superior do corpo da célula

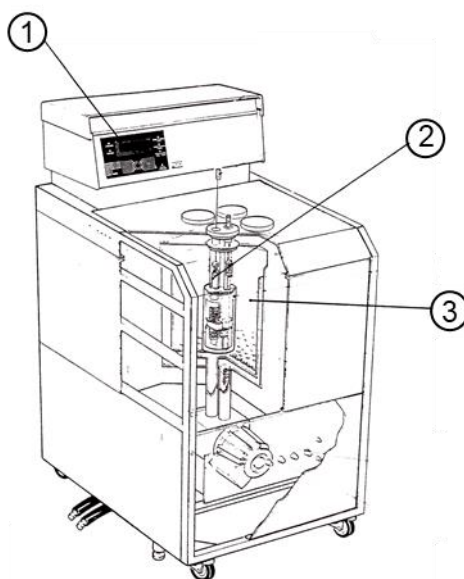


Figura 2.1- Aparelho *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* utilizado neste estudo: 1 calorímetro, 2 unidades calorimétricas, 3 banho de água.

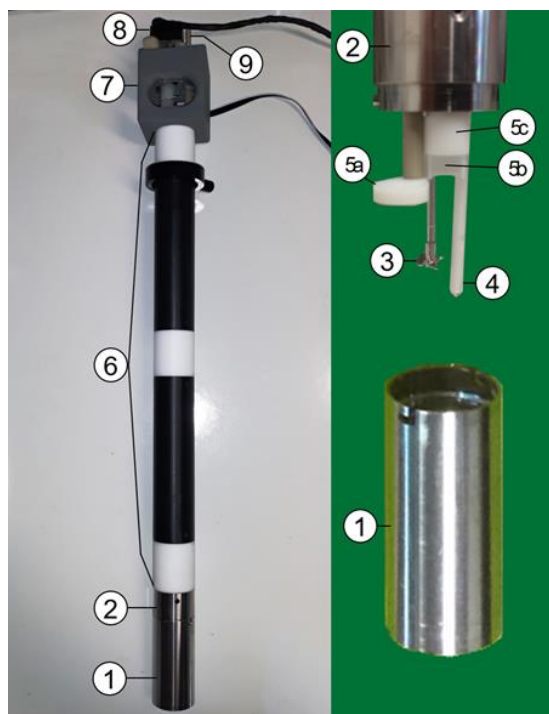
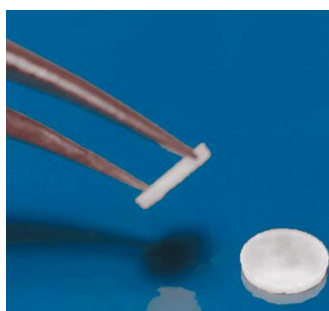


Figura 2.2- Célula calorimétrica desenvolvida neste trabalho: 1 vaso calorimétrico; 2 interface; 3 agitador; 4 capilar de vidro contendo a resistência de calibração; 5 sistema de libertação da amostra; 6 corpo da célula; 7 bloco de suporte do motor e sistema de libertação de amostra; 8 motor de agitação; 9 manípulo que controla a plataforma 5a.

encontra-se um bloco impresso em 3D em ácido polilático, PLA (7). Este bloco suporta um motor de passo *Pololu SYOSTH30-060A* (8), e o manípulo (9) que permite a movimentação da plataforma (5a). O motor de agitação (8) está conectado por meio de uma transmissão de Teflon a um eixo de aço inoxidável que termina na hélice (3). A velocidade de agitação é controlada por um microcontrolador *Arduino UNO R3*, conectado a uma unidade *Pololu Allegro A4988*. Este conjunto permite um ajuste contínuo da taxa de agitação entre 20 e 150 rpm, com uma precisão de 1 rpm.

Para introduzir a amostra na célula, a plataforma (5a) é inicialmente rodada de modo a fechar o fundo do compartimento (5b). A amostra a ser dissolvida é colocada na plataforma sob a forma de pastilha ou contida num cadinho de aço inoxidável 316L, Figura 2.3. Após este procedimento o sistema é vedado fazendo descer a manga (5c). O cadinho (Figura 2.3b) apresenta um braço, cujo objetivo é impedir que este afunde invertido, bloqueando a dissolução da amostra.



(a)



(b)

Figura 2.3- (a) amostra sob a forma de pastilha; (b) cadinho de aço inoxidável 316L para amostras sob a forma de pó.

Numa experiência típica para a determinação de entalpia de dissolução de uma amostra, 10 a 45mg de composto, pesadas numa ultra-microbalança *Mettler Toledo XP2U* com uma incerteza $\pm 0,1\mu\text{g}$, foram colocadas num cadinho de aço 316L ou prensadas numa pastilha. O cadinho ou pastilha foram inseridos na respetiva cavidade, e esta fechada com a plataforma de teflon. De seguida, foram introduzidos 13ml de solvente no vaso calorimétrico, cuja massa foi determinada numa balança *Mettler Toledo XS205* com uma incerteza de $\pm 0,01\text{mg}$. Após ajustar o vaso calorimétrico na interface, o conjunto foi inserido no calorímetro, e iniciada a agitação mecânica a 80rpm, para assegurar a homogeneidade do líquido/solução. Após um período de pré-estabilização de cerca de 30 minutos, foi iniciada a recolha de dados. Tal como mostrado na Figura 2.4, depois de verificar que o sistema estava em equilíbrio (linha de base estável) foram realizadas duas experiências. A primeira, foi iniciada com a libertação da amostra para o solvente (ponto **a** na Figura 2.4), marcando o início da dissolução da amostra. Após retorno da curva para a linha de base, foi aplicada uma corrente elétrica na resistência, iniciando a libertação de calor no sistema por efeito de Joule, (ponto **b** a **c** na Figura 2.4). Note-se que, nesta configuração, áreas negativas indicam que há absorção de calor, logo o processo é endotérmico, e áreas positivas indicam a libertação de calor, logo processo exotérmico.

O equivalente energético do calorímetro, ε , foi obtido através de uma série de calibrações elétricas, onde uma diferença de potencial V foi aplicada na resistência de 20Ω no interior do capilar de vidro (4 na Figura 2.2) durante um tempo pré-determinado t . Esta diferença de potencial gerou uma intensidade de corrente I que flui através da resistência, levando à dissipação de uma quantidade de calor, $Q=VIt$. O cálculo da constante de calibração foi baseado na equação:

$$\varepsilon = \frac{\sum_i V_i I_i \Delta t_i}{A_{\text{cal}}} \quad (2.1)$$

onde A_{cal} se refere à área da curva de calibração, V_i e I_i correspondem à voltagem e corrente medidas em cada instante i durante o período t de calibração, respetivamente, e $\Delta t_i \sim 1\text{s}$, corresponde à diferença de tempo entre duas aquisições consecutivas.

A entalpia específica do processo de dissolução foi obtida usando:

$$\Delta_{\text{sln}} h = \frac{\varepsilon(A - A_{\text{branco}})}{m} \quad (2.2)$$

onde m corresponde à massa da amostra em estudo, A é a área associada ao processo de dissolução, e A_{branco} refere-se à área resultante de uma experiência em branco. As experiências em branco, tiveram como objetivo determinar o calor associado à queda do cadinho na solução, ou, quando usadas amostras na forma de pastilha, refere-se ao calor libertado durante o movimento da plataforma que segura o cadinho.

A entalpia molar padrão da reação de dissolução, $\Delta_{\text{sln}} H_{\text{m}}^{\circ}$, foi obtida considerando:

$$\Delta_{\text{sln}} H_{\text{m}}^{\circ} = \Delta_{\text{sln}} h \cdot M \quad (2.3)$$

onde M corresponde à massa molar do composto. Todo o processo de calibração e aquisição de dados foi realizado com o programa *CBCAL 3.0*⁶⁹ e os cálculos das áreas dos picos e do calor dissipado foram obtidos com o programa *Easy Graph II*.⁷⁰

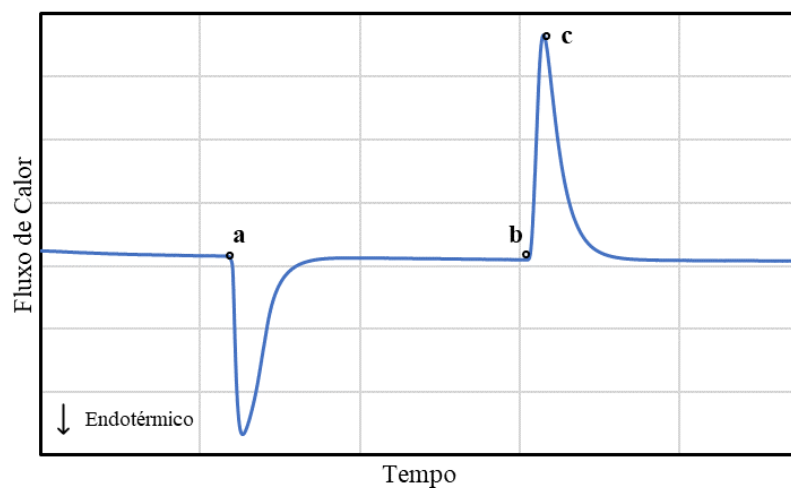


Figura 2.4- Esquema de uma experiência típica de calorimetria de dissolução: **a** dissolução do composto; **b** calibração elétrica; **c** fim da liberação de calor.

3. Resultados e Discussão

Os objetivos desta Tese foram: (i) o desenvolvimento de uma célula calorimétrica capaz de estudar processos de dissolução; (ii) a aplicação deste novo recurso para estudar a energética de cristais multicomponentes, em particular, a influência da estequiometria na estabilidade destes materiais. Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos. Todas as quantidades molares das substâncias referidas neste trabalho foram calculadas considerando as massas atômicas padrão recomendadas pela IUPAC em 2013.⁷¹

Salvo indicação em contrário, os erros das entalpias molar padrão de solução foram calculados tendo em consideração a incerteza da calibração elétrica, u_ε , e da experiência, $u_{\Delta_{\text{sln}}H_m^o}$, como:

$$u_c = \Delta_{\text{sln}}H_m^o \sqrt{\left(\frac{u_{\Delta_{\text{sln}}H_m^o}}{\Delta_{\text{sln}}H_m^o}\right)^2 + \left(\frac{u_\varepsilon}{\varepsilon}\right)^2} \quad (3.1)$$

Para todas as outras grandezas considerou-se o desvio padrão da média aritmética, u , calculada através de:

$$u = \sqrt{\frac{\sum_i^n (x_i - \langle x \rangle)^2}{n(n-1)}} \quad (3.2)$$

onde $\langle x \rangle$ corresponde à média aritmética de várias medidas determinadas independentemente:

$$\langle x \rangle = \frac{\sum_i^n x_i}{n} \quad (3.3)$$

em que x_i representa o valor obtido para a grandeza experimental x numa dada experiência i , e n é o número de experiências realizadas.

Em qualquer dos casos, o valor final da grandeza considerado foi $\langle x \rangle \pm 2u$.

3.1. Célula Calorimétrica

Para averiguar a performance da célula calorimétrica desenvolvida neste trabalho, diversos aspetos foram tidos em conta, nomeadamente, a qualidade do sinal calorimétrico, a sensibilidade, a precisão e a exatidão do sistema calorimétrico.

3.1.1. Verificação da Qualidade do Sinal Calorimétrico

De forma a avaliar o comportamento da célula calorimétrica na Figura 2.2, foi monitorizado o ruído e a estabilidade da linha de base durante ~6 horas. Estes estudos foram realizados considerando diferentes condições experimentais (Figura 3.1): **a**, célula vazia e sem agitação mecânica; **b**, célula com água e agitação a 80rpm; **c**, célula com DMSO e agitação a 80rpm. A análise do ruído das curvas,

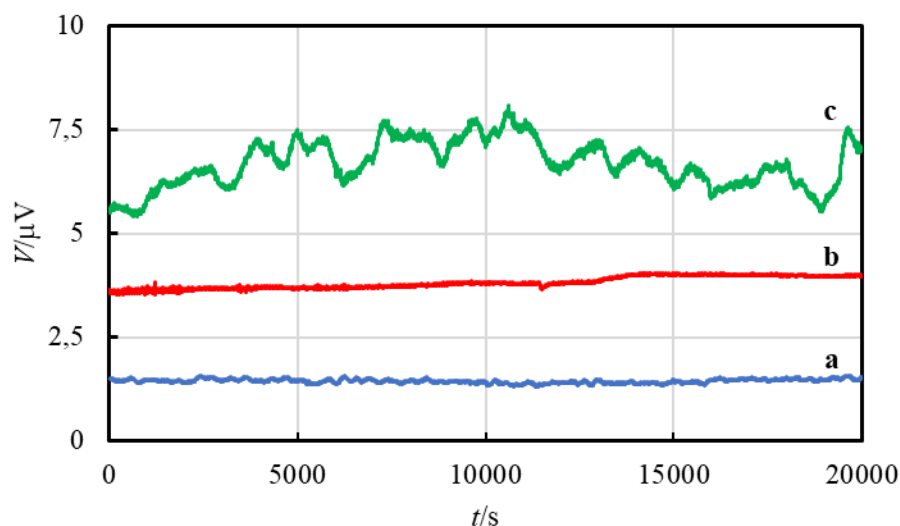


Figura 3.1- Linhas de base obtidas com a célula testada neste trabalho: **a** célula vazia e sem agitação, **b** célula com água desionizada e agitação, **c** célula com DMSO e agitação.

isto é, o desvio máximo do sinal medido relativamente ao valor médio num dado instante,⁷² permitiu concluir que: (i) com a célula vazia e sem agitação, o ruído é de $\sim 0,02\mu\text{V}$; (ii) o ruído da célula aumenta para $\sim 0,06\mu\text{V}$ quando colocada água e ligada a agitação; (iii) trocando a água por DMSO, o ruído aumenta para $\sim 0,1\mu\text{V}$. Relativamente à estabilidade, verificou-se que, com a célula vazia e sem agitação, a linha de base apresenta um declive de $3,2 \times 10^{-7} \mu\text{V} \cdot \text{s}^{-1}$. Com a introdução de água e agitação no sistema, o declive aumenta ligeiramente para $2,3 \times 10^{-5} \mu\text{V} \cdot \text{s}^{-1}$, e usando DMSO este é de $2,5 \times 10^{-6} \mu\text{V} \cdot \text{s}^{-1}$ (Figura 3.1).

3.1.2. Avaliação da Sensibilidade do Sistema Calorimétrico

De forma a estudar a sensibilidade da célula desenvolvida, foram levadas a cabo uma série de experiências onde se realizaram calibrações elétricas do sistema. Nestes testes foi estudada a resposta do aparelho quando libertadas diferentes quantidades de calor por efeito Joule, durante 300 e 1200 segundos.

Na Figura 3.2 encontram-se ilustrados os resultados obtidos, onde a relação entre a área do pico e a quantidade calor dissipado se traduz na seguinte equação:

$$A_c / \text{mV} \cdot \text{s} = (140,109 \pm 0,033) \cdot (Q / \text{J}) \quad (3.4)$$

obtida por regressão linear aplicando o método dos mínimos quadrados, impondo que a reta intersecta o eixo na origem do referencial. A equação anterior apresenta um coeficiente de correlação de $R^2=0,999996$. A equação (3.4) representa, assim, a sensibilidade do sistema calorimétrico, cujo erro associado corresponde ao desvio padrão. Note-se que não foi observada qualquer influência da duração das calibrações, pois experiências realizadas com 300s ou 1200s caem na mesma regressão linear. Estes resultados indicam que a célula apresenta uma boa resposta (i.e. relação entre calor detetado e área), sendo o valor mínimo de potência necessária para se observar uma área mesurável (limite de deteção) de $13\mu\text{W}$.

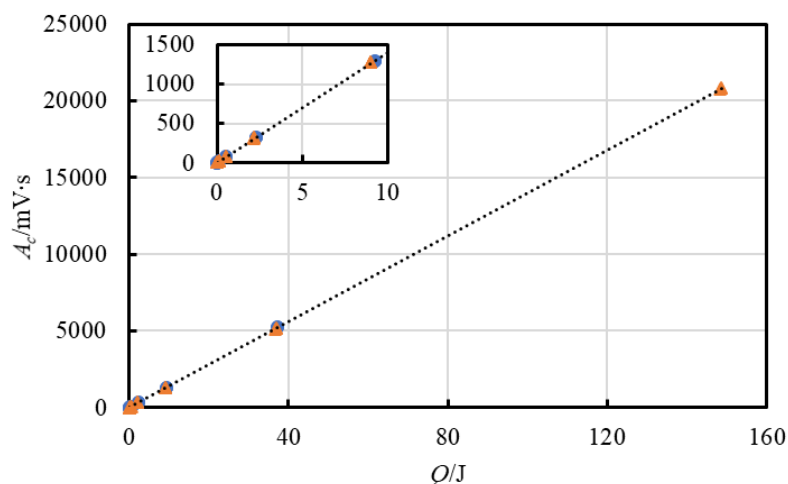


Figura 3.2- Variação do pico da área em função do calor dissipado por efeito de Joule dentro do copo calorimétrico por 300 (círculo azul) e 1200 s (triângulo laranja).

Uma característica importante para a avaliação de um novo sistema calorimétrico é a determinação do tempo de resposta do calorímetro a uma variação de energia. Este parâmetro foi estudado através da determinação da constante de tempo, τ ,^{72,73} de acordo com a equação:

$$\ln(\phi) = -\frac{1}{\tau}t + \ln(A) \quad (3.5)$$

onde ϕ corresponde ao sinal calorimétrico, t é o tempo, e A uma constante. Desta forma, para cada uma das 56 experiências de calibração usadas para obter os resultados na Figura 3.2, o decaimento do sinal calorimétrico para a linha de base após a libertação do calor (ponto c na Figura 2.4), foi ajustado à equação (3.5). Finalmente, a constante de tempo do calorímetro foi determinada como:

$$\tau = -\frac{1}{m} \quad (3.6)$$

em que m representa o declive da equação (3.5). O valor médio da constante de tempo obtido utilizando potências, P , entre $1,28 \times 10^{-5} \text{ W}$ e $1,24 \times 10^{-1} \text{ W}$, durante intervalos de tempo de 300s e 1200s, foi de $\tau = 227 \pm 2 \text{ s}$. Este resultado mostrou que não existe dependência do valor da constante de tempo obtida com a potência e tempo de calibração. Para além disso, este valor está de acordo com resultados previamente reportados para este tipo de calorímetro (e.g. $\tau = 220 \text{ s}$),⁷⁴ indicando que a célula calorimétrica desenvolvida preserva a performance original do aparelho comercial.

3.1.3. Verificação da Precisão do Aparelho

Com vista a avaliar a precisão e exatidão do novo sistema calorimétrico, foram realizadas uma série de determinações da entalpia de dissolução do cloreto de potássio em água. Este processo foi selecionado uma vez que: (i) é possível obter o composto com uma pureza bastante elevada; (ii) a entalpia de solução em água pode ser facilmente calculada para qualquer composição de solução;⁷⁵ e (iii) este é um sistema de referência para avaliar a precisão de calorímetros de solução.^{76,77}

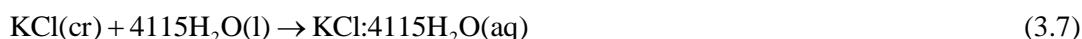
O cálculo da entalpia de dissolução foi efetuado como descrito na Equação 2.2. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.1, onde: m_{KCl} e $m_{\text{H}_2\text{O}}$ representam a massa de amostra e solvente, respetivamente;

Tabela 3.1- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de cloreto de potássio em água desionizada.

m_{KCl}/mg	$m_{\text{H}_2\text{O}}/\text{g}$	$\varepsilon/\mu\text{W}\cdot\text{mV}^{-1}$	$n_{\text{H}_2\text{O}}/n_{\text{KCl}}$	$A/\text{mV}\cdot\text{s}$	Q/J	$\Delta_{\text{sln}}h/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$
15,3688	15,1976	7,097	4092,12	-500,147	3,571	232,36
15,1610	15,1999	7,119	4148,81	-495,420	3,537	233,32
15,2803	15,1909	7,160	4114,00	-499,357	3,566	233,34
15,3590	15,1881	7,173	4092,16	-502,087	3,585	233,41
15,2763	15,1959	7,177	4116,43	-497,025	3,549	232,31
15,2963	15,1934	7,173	4110,36	-499,957	3,570	233,38
15,2425	15,1624	7,143	4116,46	-498,104	3,557	233,33
15,3008	15,2248	7,111	4117,64	-501,201	3,579	233,89
15,2593	15,1848	7,104	4118,00	-500,179	3,571	234,05
15,2215	15,1559	7,147	4120,36	-499,472	3,566	234,30
$\langle\varepsilon\rangle=7,140\pm0,010\mu\text{W}\cdot\text{mV}^{-1}$		$\langle n_{\text{H}_2\text{O}}/n_{\text{KCl}}\rangle=4114,63\pm5,01$		$\langle\Delta_{\text{sln}}h\rangle=233,37\pm0,20\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$		

ε corresponde à constante de calibração; $n_{\text{H}_2\text{O}}/n_{\text{KCl}}$ é a razão entre o número de moles de água e KCl na solução final; A é a área da experiência subtraindo o valor médio de 5 ensaios em branco ($A_{\text{branco}} = -1,397\pm1,022\text{mV}\cdot\text{s}$); Q é o calor associado à experiência; e $\Delta_{\text{sln}}h$ é a entalpia de dissolução específica do processo em estudo. Os resultados na Tabela 3.1 levam a um valor médio de $\Delta_{\text{sln}}h=233,37\pm0,20\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$. Considerando $M_{\text{KCl}}=74,55\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, obtém-se finalmente o valor de entalpia molar padrão de dissolução do cloreto de potássio de $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ}=17,40\pm0,06\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

O processo de dissolução estudado é traduzido pela seguinte equação:



De forma a comparar os resultados obtidos experimentalmente com um valor de referência, foi determinado o valor de entalpia molar padrão para a equação (3.7) com base na entalpia de formação molar padrão do reagente e produto a 298,15K:

$$\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ} = \Delta_{\text{f}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{KCl}:4115\text{H}_2\text{O}) - \Delta_{\text{f}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{KCl}, \text{cr}) \quad (3.8)$$

A entalpia de formação da solução foi determinada por interpolação dos dados representados na Figura 3.3, em que a relação entre a entalpia de formação de solução e o número de moles de água, n , se traduz na seguinte equação:

$$\Delta_{\text{f}}H_{\text{m}}^{\circ} = -0,073\ln(n) - 418,73 \quad (3.9)$$

Considerando que na reação (3.7) $n=4115$, obtém-se uma entalpia de formação molar padrão de $\Delta_{\text{f}}H_{\text{m}}^{\circ}=-419,35\pm0,08\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Tendo em conta que a entalpia de formação molar padrão de cloreto de potássio em estado sólido é de $\Delta_{\text{f}}H_{\text{m}}^{\circ}=-436,75\pm0,08\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,⁷⁵ obtém-se $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ}=17,40\pm0,11\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Deste modo, conclui-se que a 298,15K, a entalpia de dissolução molar padrão do cloreto de potássio determinada neste trabalho, $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ}=17,40\pm0,06\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, está em perfeito acordo com o valor obtido com base em dados recomendados na literatura,⁷⁵ indicando alta precisão e exatidão da célula.

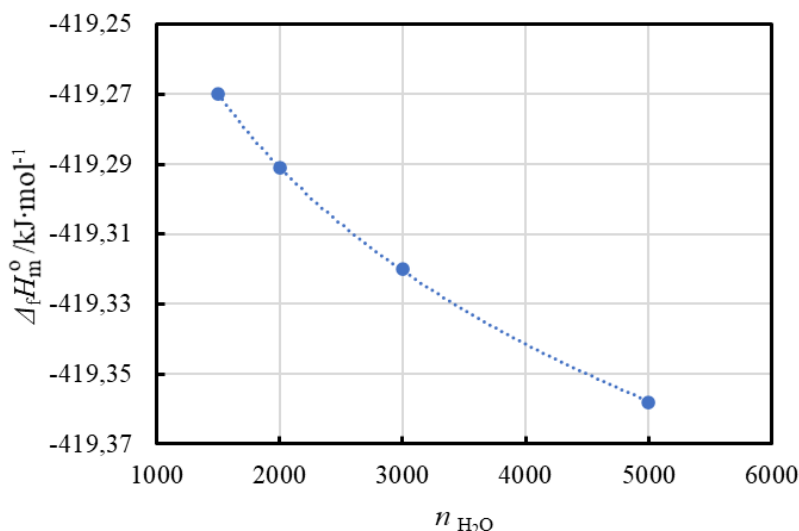


Figura 3.3- Variação da entalpia de formação molar padrão do cloreto de potássio em água, em função do número de moléculas, n_{H_2O} , de água na solução.⁷⁵

3.1.4. Estudo de Dissolução de Polimorfos de 4'-Hidroxiacetofenona

Apesar de os testes realizados com KCl terem revelado uma boa precisão e exatidão nos resultados obtidos com a nova célula calorimétrica, esta destina-se, essencialmente, ao estudo de compostos orgânicos. Como nestes casos, a energia envolvida no processo de dissolução é, por norma, muito menor do que a registada no caso de experiências com KCl, foi ainda estudada a resposta do aparelho em processos de dissolução de compostos orgânicos. Assim, escolheu-se investigar a diferença de entalpia entre os polimorfos conhecidos da 4'-hidroxiacetofenona (HAP), a qual foi previamente determinada com grande precisão num calorímetro isoperibol.³⁸

A entalpia de transição molar padrão entre a forma II e forma I da HAP, $\Delta_{\text{trs}} H_m^\circ (\text{II} \rightarrow \text{I})$, reflete a diferença de energia de rede entre os dois polimorfos. De acordo com o ciclo termodinâmico na Figura 3.4, é possível concluir que:^{38,78}

$$\Delta_{\text{trs}} H_m^\circ (\text{II} \rightarrow \text{I}) = \Delta_{\text{sln}} H_m^\circ (\text{II}) - \Delta_{\text{sln}} H_m^\circ (\text{I}) \quad (3.10)$$

onde $\Delta_{\text{sln}} H_m^\circ (\text{I})$ e $\Delta_{\text{sln}} H_m^\circ (\text{II})$ representa, respetivamente, a entalpia de dissolução da fase I e II no mesmo solvente, para obter soluções com a mesma concentração final. Assim, neste caso, estudou-se

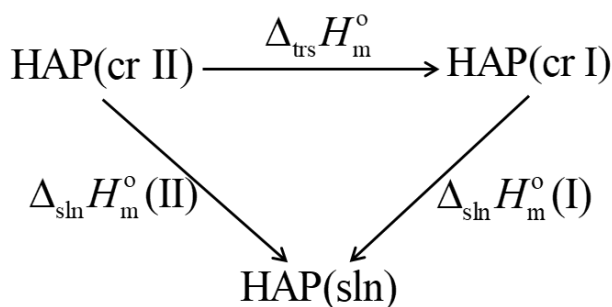


Figura 3.4- Ciclo termodinâmico usado para obter a entalpia de transição entre dois polimorfos de HAP, a partir de medidas de entalpia de solução no mesmo solvente.

a dissolução dos polimorfos da HAP em dimetilsulfoxido de acordo com a reação:



Os resultados obtidos encontram-se apresentados na Tabela 3.2. Os dados nesta tabela foram calculados considerando que $\varepsilon=7,029\pm0,005\mu\text{W}\cdot\text{mV}^{-1}$ (média de 19 ensaios) e $A_{\text{branco}}=1,814\pm0,025\text{mV}\cdot\text{s}$ (média de 5 ensaios). Neste caso, as experiências de dissolução foram realizadas utilizando o composto na forma de pastilha. Os dados na Tabela 3.2 conduziram aos valores médios $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{HAP, crI})=4,66\pm0,10\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{HAP, crII})=5,14\pm0,02\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, considerando $M_{\text{HAP}}=136,1479\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Deste modo, recorrendo à equação (3.10), é possível concluir que, a 298,15K, $\Delta_{\text{trs}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{II} \rightarrow \text{I})=0,48\pm0,10\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Este resultado está em excelente acordo com o valor na literatura, de $\Delta_{\text{trs}}H_{\text{m}}^{\circ}(\text{II} \rightarrow \text{I})=0,49\pm0,13\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, que foi obtido utilizando etanol como solvente num calorímetro de solução isoperibol, com quantidades de amostra e solvente cerca de 7 vezes superiores às usadas neste trabalho (~140mg de composto e 100cm³ de solvente).³⁸ A concordância entre estes valores sugere ainda que o sistema polimórfico da 4'-hidroxiacetofenona poderá ser usado como referência para testar calorímetros de solução, pois: (i) os polimorfos são fáceis de preparar com elevada pureza; e (ii) os resultados obtidos por duas técnicas com princípios base bastante diferentes (isotérmico e isoperibol) e em solventes diferentes, levaram ao mesmo resultado, indicando confiança no valor determinado.

Tabela 3.2- Resultados obtidos nas dissoluções dos polimorfos I e II de 4'HAP em DMSO.

m_{HAP}/mg	m_{DMSO}/g	$A/\text{mV}\cdot\text{s}$	Q/J	$\Delta_{\text{sln}}h/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$
<i>HAP I</i>				
17,6103	14,2574	-83,479	0,587	33,32
18,1809	14,3285	-90,439	0,636	34,96
18,5032	14,2619	-92,207	0,648	35,02
18,2610	14,3277	-87,958	0,618	33,85
18,2912	14,4365	-88,756	0,624	34,10
$\langle \Delta_{\text{sln}}h \rangle = 34,25 \pm 0,33\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$				
<i>HAP II</i>				
17,7807	14,3803	-95,489	0,671	37,74
18,4260	14,2573	-98,950	0,695	37,74
18,2784	14,3196	-97,919	0,688	37,65
18,1071	14,3702	-96,844	0,681	37,59
18,4099	14,2658	-99,370	0,698	37,94
$\langle \Delta_{\text{sln}}h \rangle = 37,73 \pm 0,06\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$				

3.2. Estudo de Materiais Multicomponentes

Tal como referido no início do Capítulo 3, um dos objetivos deste trabalho foi obter materiais multicomponentes de ácido fumárico e maleico com aminoácidos, com estequiometrias 1:1 e 1:2. Assim, nesta secção é apresentada a caracterização dos materiais produzidos, e os estudos energéticos realizados para os sistemas cristalinos selecionados.

3.2.1. Caracterização dos Materiais

Conforme referido anteriormente, tentou-se perceber se apenas com a alteração da proporção mássica ácido/aminoácido, seria possível controlar a estequiometria final do material obtido. Deste modo, usaram-se misturas dos compostos em proporções 1:1 e 1:2 de ácido fumárico ou maleico com fenilalanina ou valina. De realçar que, no caso dos aminoácidos, estudou-se ainda a influência do isómero ótico (L ou DL) utilizado na síntese. A confirmação dos produtos das sínteses foi baseada em análises de XRPD, DSC e TG. Os resultados das sínteses encontram-se resumidos na Tabela 3.3. Esta revela que, apenas no caso das misturas de ácido maleico com L e DL fenilalanina, foi possível produzir materiais com estequiometrias diferentes, usando a metodologia testada neste trabalho.

A Figura 3.5, mostra a comparação entre o padrão de XRPD obtido para as amostras preparadas de MA:LPhe e MA:DLPh, os obtidos para os precursores usados nas reações e os difratogramas simulados para os cristais multicomponentes, usando os dados da Tabela 1.1 e o programa *Mercury 3.10.1*.⁷⁹ Esta figura mostra um bom acordo entre o XRPD obtido e o previsto para estes materiais, sugerindo que, para além da obtenção das estruturas pretendidas, estas foram produzidas de forma quantitativa (isto é, não são observados picos dos reagentes utilizados na síntese). Desta forma, a indexação do XRPD para a amostra MA:LPhe permitiu concluir que esta é monoclinica, grupo espacial $P2_1$, com parâmetros de célula: $a=11,0673\pm0,0095\text{\AA}$; $b=5,3416\pm0,0027\text{\AA}$; $c=11,4812\pm0,0103\text{\AA}$; $\beta=101,10\pm0,132^\circ$ (ver Tabela B.1). Este resultado está em excelente acordo com os reportados na literatura a 293K, estrutura EDAXIQ da CCD, grupo espacial $P2_1$, $a=11,0560\pm0,0009\text{\AA}$, $b=5,3326\pm0,0004\text{\AA}$, $c=11,4712\pm0,0007\text{\AA}$, $\beta=101,070\pm0,010^\circ$.⁴⁶ No caso da amostra MA:DLPh, esta foi indexada ao grupo monoclinico $P2_1/n$, com parâmetros de célula: $a=12,4098\pm0,0406\text{\AA}$; $b=5,9987\pm0,0077\text{\AA}$; $c=18,0420\pm0,0556\text{\AA}$; $\beta=99,14\pm0,457^\circ$ (ver Tabela B.2). Estes resultados estão em razoável acordo com a VAGVIJ na CCD, que foi determinada a 123K, pertencente ao grupo espacial $P2_1/n$, $a=12,308\pm0,003\text{\AA}$, $b=5,9942\pm0,0012\text{\AA}$, $c=18,061\pm0,004\text{\AA}$, $\beta=99,15\pm0,03^\circ$.⁴⁵ Assim, o ligeiro desvio sistemático na posição dos picos observado na Figura 3.5 para esta amostra, e entre os parâmetros da célula unitária apresentados anteriormente, está, muito provavelmente, relacionado com o facto de o XRPD obtido neste trabalho, ter sido recolhido à temperatura ambiente (c.a. 293K).

Tabela 3.3- Resultados das sínteses de mecanoquímica realizadas tendo por base as análises de XRPD

Aminoácidos	Estequiometria	
	Ácido Fumárico	Ácido Maleico
LPhe	1:1	1:1 e 1:2
DLPh	1:1	1:1 e 1:2
LVal	1:2	1:1
DLVal	1:2	1:1

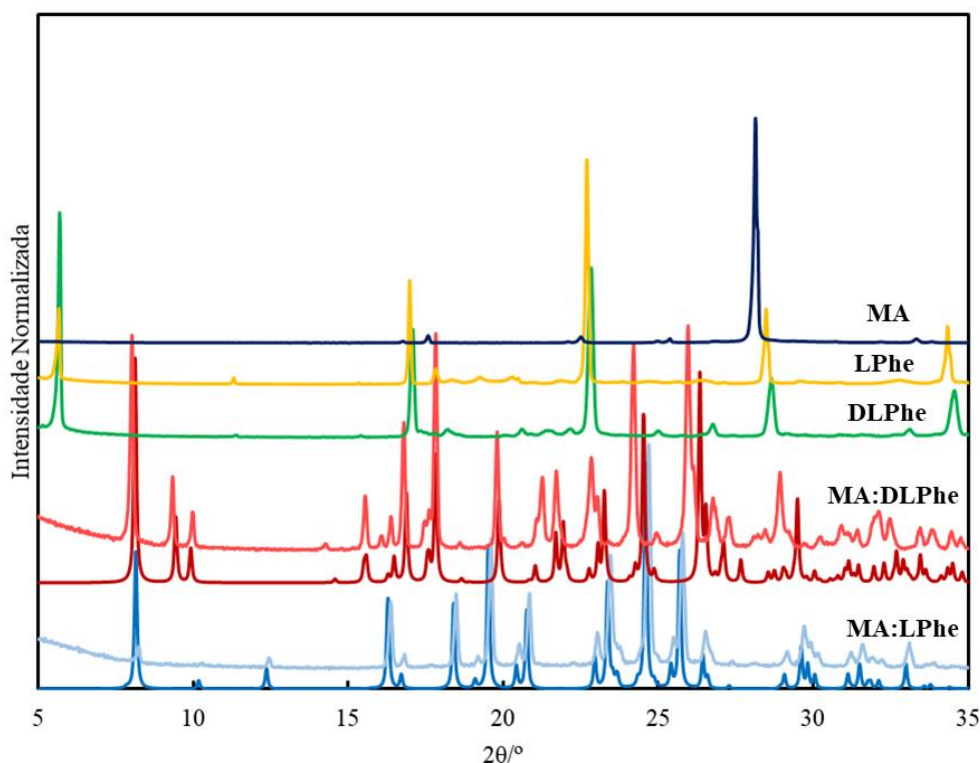


Figura 3.5- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho (cor escura) com o simulado com base nas estruturas de raios-X de cristal único na literatura (cor clara): MA:LPhé (azul; Ref. EDAQIX)⁴⁶ e MA:DLPhé (vermelho, Ref. VAGVIJ);⁴⁵ e respectivos difratogramas de raios-X de pós obtidos para os precursores: DLPhé (verde); LPhé (amarelo) e MA (azul petróleo).

A análise por DSC destas amostras revelou que (Figura 3.6): (i) o pico de fusão da MA:LPhé ocorre a $T_{on}=408,71K$ e $T_{max}=411,96K$, enquanto o da MA:DLPhé é observado a $T_{on}=408,15K$ e $T_{max}=412,06K$; (ii) não foram detetados picos de fusão relativos aos compostos usados na reação (isto é, MA, LPhé, DLPhé), confirmando o resultado de XRPD, de que a reação de formação dos materiais multicomponentes foi completa; (iii) a temperatura de fusão dos compostos preparados encontra-se entre as temperatura de fusão dos reagentes ($T_{on}(MA)=406,77K$, $T_{on}(LPhé)=526,38K$ e $T_{on}(DLPhé)=544,43K$). Vale a pena referir ainda que, apesar de o XRPD das amostras de MA:LPhé e MA:DLPhé serem substancialmente diferentes, a sua temperatura de fusão é semelhante. Os resultados de termogravimetria mostram que, após a fusão, existe uma ligeira diminuição da massa da amostra com o aumento da temperatura, até ao início da sua decomposição a $T_{on}(MA:LPhé)=462,19K$ e $T_{on}(MA:DLPhé)=485,60K$ (ver Figura D.2). Este fato sugere que, tal como referido no Subcapítulo 2.2, muito provavelmente, a fenilalanina começa a sublimar após a fusão do material. Esta conclusão estará ainda na origem da dificuldade em definir uma linha de base no termograma após a fusão (Figura 3.6), o que inviabilizou a determinação da entalpia deste processo para as amostras de MA:LPhé e MA:DLPhé.

No âmbito deste trabalho, foi ainda possível produzir os materiais multicomponentes MA:LPhé₂ e MA:DLPhé₂. No entanto, ao contrário do verificado para os compostos discutidos anteriormente, não existe na literatura dados de difração de raios-X de cristal único (SCXRD) para estas estruturas. Por esse motivo, foram escolhidos cristais das amostras preparadas para realizar este tipo de determinação, obtidos por cristalização em água. Os resultados obtidos para MA:LPhé₂ estão resumidos na Tabela 3.4. A comparação entre o padrão de XRPD simulado com base nestes resultados e o obtido experimentalmente encontra-se na Figura 3.7. No caso da amostra de MA:DLPhé₂, verificou-se que os

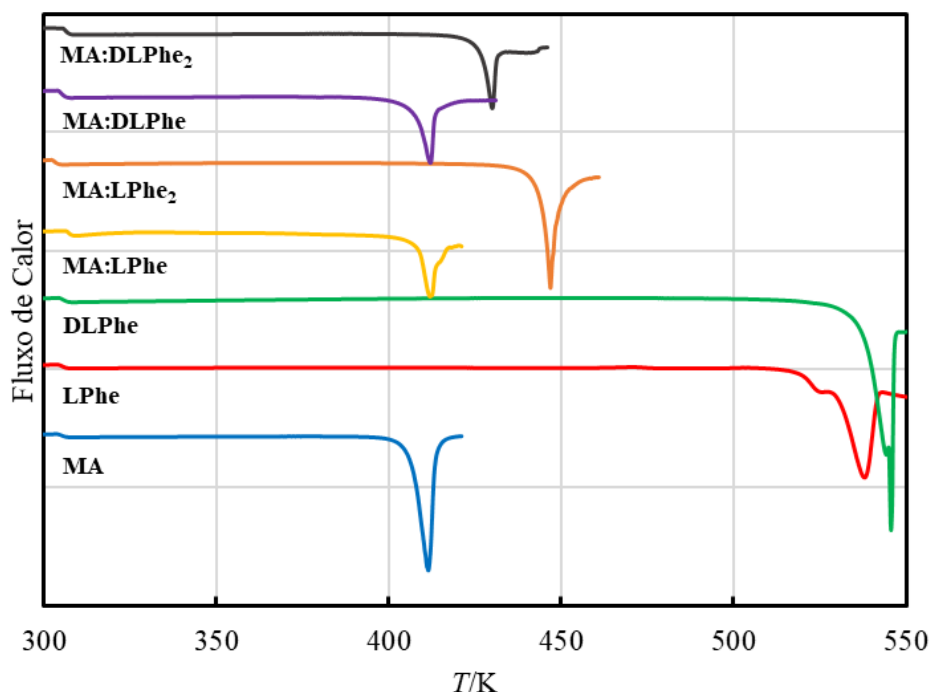


Figura 3.6- Termogramas de calorimetria de varrimento diferencial obtidos para os precursores MA (azul), LPhe (vermelho) e DLPhe (verde) e cristal multicomponentes: MA:LPhe (amarelo); MA:LPhe₂ (laranja); MA:DLPhe (roxo) e MA:DLPhe₂ (cinza).

cristais selecionados não apresentavam qualidade suficiente para a análise SCXRD. Por esse motivo, a discussão da pureza de fase apresentada seguidamente foi baseada apenas nos resultados de XRPD e de DSC obtidos para esta amostra.

A Figura 3.7, mostra uma excelente concordância entre o XRPD da amostra de MA:LPhe₂ preparada por mecanoquímica e o obtido por simulação com base nos dados da Tabela 3.4 e no programa *Mercury 3.10.1*.⁷⁹ Deste modo, a indexação do padrão experimental levou à conclusão de que o material preparado corresponde a uma forma monoclinica, pertencente ao grupo espacial $P2_1$, com parâmetros de célula: $a=13,9743\pm0,0190\text{\AA}$; $b=5,4254\pm0,0031\text{\AA}$; $c=15,4147\pm0,0220\text{\AA}$; $\beta=108,78\pm0,16^\circ$ (ver Tabela B.3). Estes resultados estão em excelente acordo com os indicados na Tabela 3.4. No caso da amostra de MA:DLPhe₂, foi possível concluir que (Figura 3.7): (i) não são observados picos de difração dos precursores usados na reação, pelo que, a amostra produzida deverá corresponder a uma fase pura com estequiometria 1:2; (ii) existe uma grande semelhança entre o XRPD das amostras de MA:LPhe₂ e MA:DLPhe₂. A análise por DSC revelou que (Figura 3.6): (i) o pico de fusão da MA:LPhe₂ ocorre a $T_{\text{on}}=444,52\text{K}$ e $T_{\text{max}}=446,87\text{K}$, enquanto o da MA:DLPhe₂ é observado a $T_{\text{on}}=427,24\text{K}$ e $T_{\text{max}}=431,30\text{K}$; (ii) não são visíveis picos de fusão relativos aos compostos usados na reação, o que sugere que a produção do material por mecanoquímica foi quantitativa; (iii) a temperatura de fusão dos compostos preparados encontra-se entre as temperatura de fusão dos reagentes ($T_{\text{on}}(\text{MA})=406,77\text{K}$, $T_{\text{on}}(\text{LPhe})=526,38\text{K}$ e $T_{\text{on}}(\text{DLPhe})=544,43\text{K}$); (iv) tal como observado para os compostos de MA:LPhe e MA:DLPhe, após o picos de fusão não foi possível definir corretamente uma linha de base, o que inviabilizou a determinação da entalpia de fusão dos materiais. Finalmente, os resultados de TG indicam que MA:LPhe₂ começa a decompor-se a $T_{\text{on}}=485,60\text{K}$ enquanto no caso de MA:DLPhe₂, este processo é iniciado a $T_{\text{on}}=455,97\text{K}$ (ver Figura D.3).

Tabela 3.4- Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento de estrutura para MA:LPhe₂.

MA:LPhe₂	
T/K	283-303 (T. Ambiente)
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P2₁</i>
<i>a</i> /Å	13,967(3)
<i>b</i> /Å	5,4188(9)
<i>c</i> /Å	15,398(3)
<i>V</i> /Å ³	1103,33
<i>α</i> /°	90
<i>β</i> /°	108,783(5)
<i>γ</i> /°	90
<i>Z</i>	4
<i>Z'</i>	0
R-Factor (%)	3,30

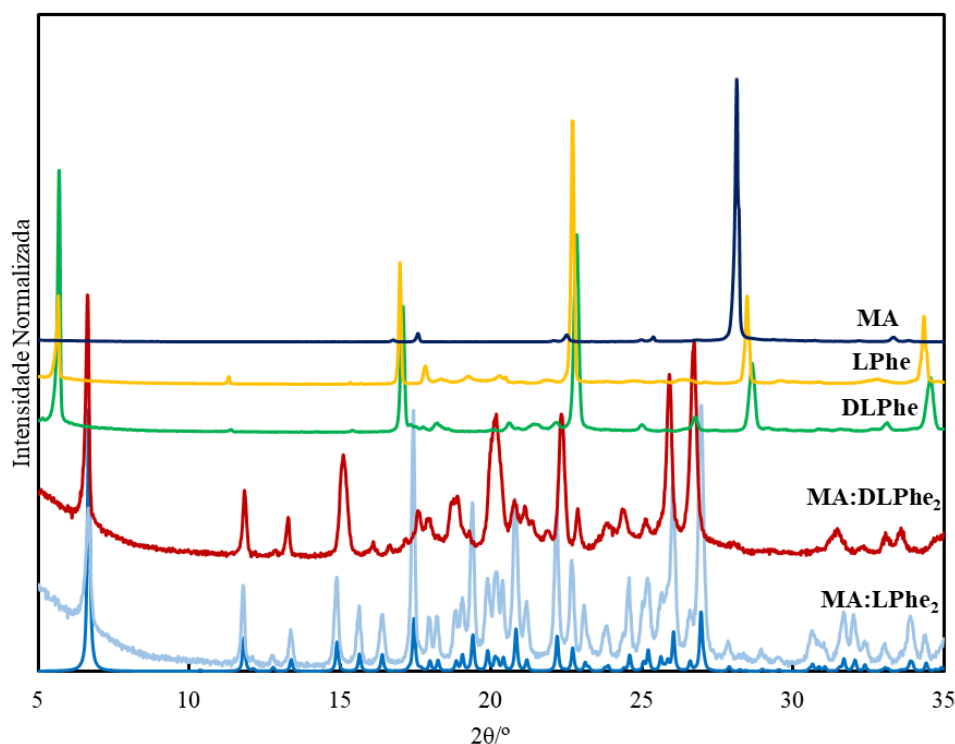


Figura 3.7- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho de MA:LPhe₂ (azul claro) com o simulado com base na estrutura de raios-X de cristal único (azul escuro). Difratogramas de raios-X de pós de MA:DLPhe₂ (vermelho); e respectivos difratogramas de raios-X de pós obtidos para os precursores: DLPhe (verde); LPhe (amarelo) e MA (azul petróleo).

Relativamente às restantes sínteses realizadas, de uma forma geral, foi sempre possível obter materiais multicomponentes por mecanoquímica. No entanto, independentemente da composição da mistura utilizada no moinho de bolas, a estequiometria do material final foi sempre a mesma (ver Tabela 3.3). Como resultado, tal como ilustrado na Figura 3.8, apenas se observou a produção de materiais puros (i.e. sem a presença reagentes), quando a proporção da mistura utilizada correspondia à estequiometria do co-cristal formado. Caso contrário, os difratogramas obtidos revelaram sempre a presença de um dos componentes em excesso (ver difratogramas apresentados no Anexo B). A exceção a esta regra foi encontrada no caso da FA:LVal₂, onde, mesmo utilizando a proporção correta e tendo sido produzida a fase esperada, foi sempre observada a presença de valina em excesso (ver zonas marcadas na Figura 3.8). De referir que as estruturas reportadas na literatura foram obtidas por cristalização a partir de solução.

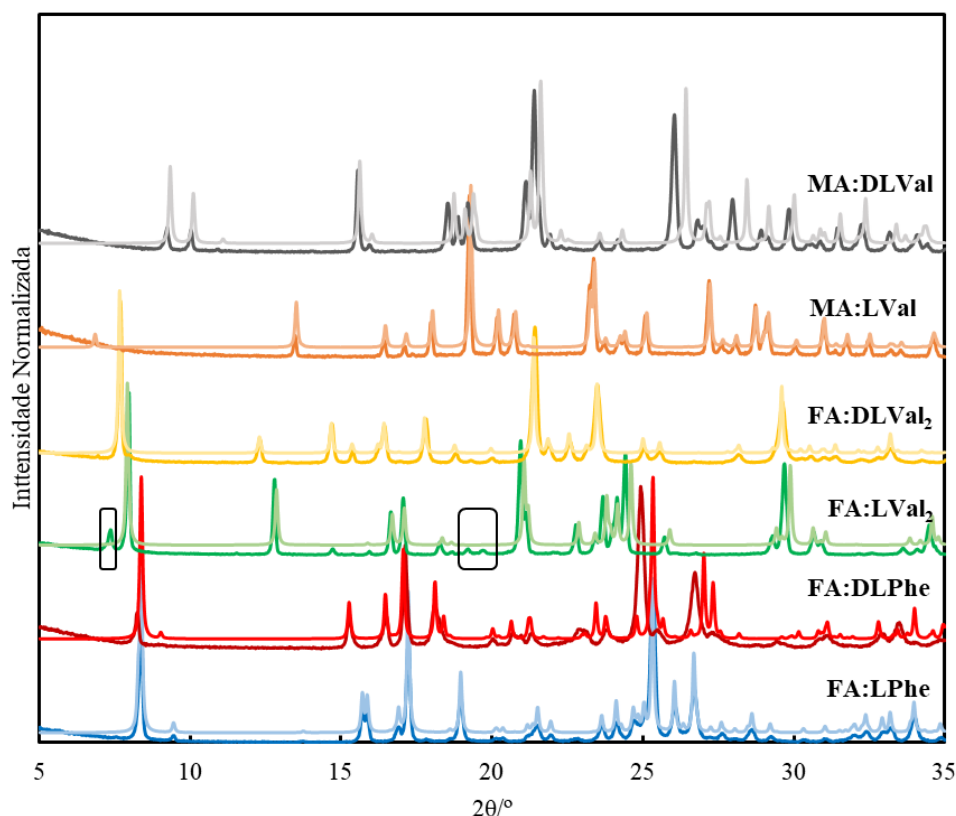


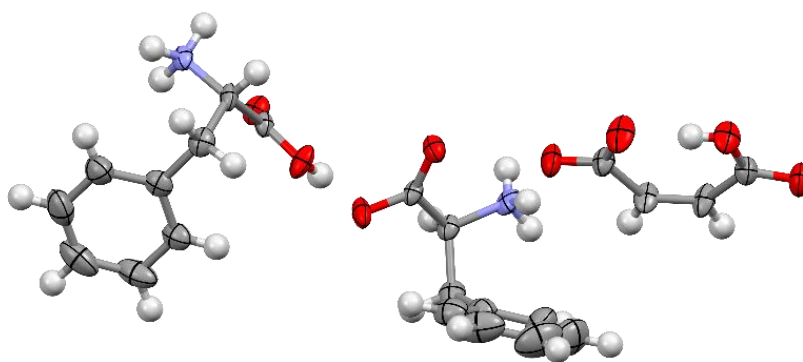
Figura 3.8- Comparação de difratogramas de raios-X de pós obtidos neste trabalho (cor escura) com o simulado com base nas estruturas de raios-X de cristal único na literatura (cor clara): FA:LPhé (azul; Ref. OJEPEY)⁴³; FA:DLPhé (vermelho; Ref. VIKLOR)⁴⁸; FA:LVal₂ (verde; Ref. VIKLUX)⁴⁸; FA:DLVal₂ (amarelo; Ref. HAGYEU)⁴⁴; MA:LVal (laranja; Ref. NUZMIG)⁵⁰; MA:DLVal (cinza; Ref. QURSUR)⁴⁷.

3.2.2. Estrutura dos Materiais

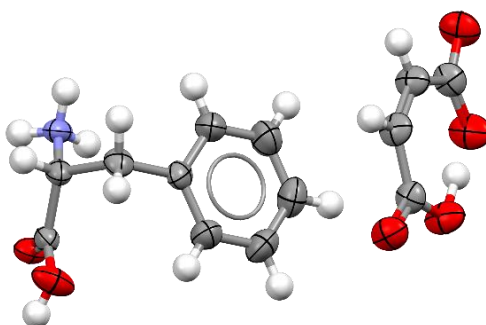
Tal como referido anteriormente, na sequência da síntese dos compostos multicompetentes, foi possível identificar uma estrutura cristalina para o material MA:LPhé₂. Assim, nesta secção será apresentada uma breve discussão e comparação da estrutura provisória obtida para MA:LPhé₂, com as análogas MA:LPhé e MA:DLPhé.

A Figura 3.9a mostra a unidade assimétrica da célula unitária da estrutura cristalina determinada na sequência deste trabalho, cujos parâmetros foram apresentados na Tabela 3.4. Esta figura sugere que, do ponto de vista molecular, o ácido maleico encontra-se na forma aniónica, enquanto uma das moléculas de fenilalanina é catiónica e a outra zwitteriónica. A Figura 3.9b mostra que no caso da estrutura anteriormente reportada para a MA:LPhé,⁴⁶ esta é um sal onde a fenilalanina e o ácido maleico estão na forma de um catião e um anião, respetivamente. Assim, estes dados sugerem que, molecularmente, as duas fases cristalinas de MA:LPhé e MA:LPhé₂, diferem entre si pela presença na estrutura cristalina de uma molécula de fenilalanina na forma zwitteriónica.

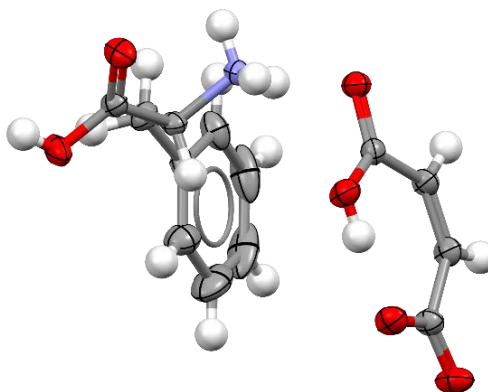
De referir ainda que a estrutura anteriormente reportada para a MA:DLPhé,⁴⁵ Figura 3.9c, do ponto de vista molecular, é composta pelo mesmo tipo de espécies que a MA:LPhé (i.e. a fenilalanina está na forma de um catião, enquanto o ácido maleico está na forma de um anião). Como resultado, apesar de as células unitárias destas estruturas serem substancialmente diferentes (ver Tabela 1.1), estes dados sugerem que, independentemente do isómero ótico utilizado na síntese destes materiais, um sal é obtido.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.9- Comparação entre as unidade assimetria das células unitárias da estrutura cristalina da (a) MA:LPhe₂ determinada na sequência deste trabalho, e as (b) estruturas anteriormente reportadas na literatura para o sal de MA:LPhe (referência da CCD, EDAXIQ)⁴⁶ e de (c) MA:DLPhe (referência da CCD, VAGVIJ).⁴⁵

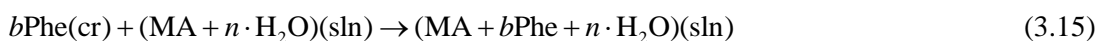
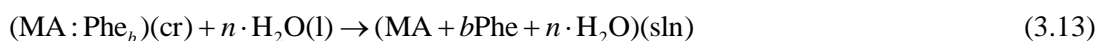
3.2.3. Energética de Cristais Multicomponentes

Os estudos energéticos foram realizados para os compostos produzidos com ácido maleico e L e DL fenilalanina, pois apenas nestes casos foi possível preparar materiais com estequiometria 1:1 e 1:2. Em particular, procurou-se avaliar a entalpia molar padrão da reação ($\Delta_r H_m^\circ$):



onde MA corresponde ao ácido maleico, Phe refere-se ao isómero ótico L ou mistura racémica DL da fenilalanina, e $b=1$ ou 2 consoante a estequiometria do material. O interesse na determinação desta grandeza termodinâmica está associado ao facto de esta poder ser um indicador da estabilidade relativa dos materiais produzidos relativamente aos seus precursores.

A entalpia da reação (3.12) foi determinada com base em medidas calorimétricas, onde se determinam as entalpias de dissolução de MA, Phe e $MA : Phe_b$, de acordo com as equações^{34,36}



onde n corresponde ao número de moles de água e b à estequiometria do material. Assim, a entalpia molar padrão da reação (3.12), pode ser relacionada com as entalpias de solução das equações anteriores de acordo com:

$$\Delta_r H_m^\circ (3.12) = \Delta_{sln} H_m^\circ (3.13) - \Delta_{sln} H_m^\circ (3.14) - b\Delta_{sln} H_m^\circ (3.15) \quad (3.16)$$

Deve ser referido que o esquema apresentado anteriormente pode ser aplicado considerando duas vias equivalentes: (i) dissolução inicial do ácido maleico em água, seguida da dissolução da fenilalanina na solução aquosa obtida anteriormente; e (ii) dissolução de fenilalanina em água, seguida da dissolução do ácido maleico na solução resultante. No entanto, constatou-se que o processo de dissolução de fenilalanina em água pura era extremamente lento, mesmo para o equipamento utilizado neste trabalho, inviabilizando a utilização desta segunda via. Na Tabela 3.5 encontram-se resumidos os resultados obtidos para cada uma das experiências de dissolução e a respetiva entalpia de reação a 298,15K. Os cálculos apresentados são baseados nas massas molares do ácido maleico e da fenilalanina, $M_{MA}=116,0722\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $M_{Phe}=165,1891\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, respetivamente. Os resultados individuais de cada experiência são apresentados no Anexo E.

Apenas a determinação da entalpia de dissolução de ácido maleico em água, reação (3.14), foi publicada anteriormente por Apelblat⁸⁰ e Évora *et al.*,³⁶ $\Delta_{sln} H_m^\circ = 21,333 \pm 0,029 \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (com $n=56$) e $\Delta_{sln} H_m^\circ = 19,47 \pm 0,52 \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (com $n=9500$), respetivamente. Estes valores são próximos do obtido neste trabalho, $\Delta_{sln} H_m^\circ = 20,34 \pm 0,15 \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (com $n=7340$). O desvio observado poderá estar associado, em parte, com diferenças de concentrações da solução utilizada em cada procedimento, sendo que, quanto maior a concentração final da solução, maior a entalpia de dissolução obtida.

Tabela 3.5- Entalpias de solução, $\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ$, dos processos 3.13 a 3.15, e entalpias molar padrão de reação, $\Delta_rH_m^\circ$, para a reação 3.12, determinadas para os diferentes materiais estudados neste trabalho a 298,15K.

	MA:LPh _b		MA:DLPh _b	
	1:1	1:2	1:1	1:2
$\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ(3.13)/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	34,97±0,13	50,48±0,22	34,96±0,15	50,35±0,44
$\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ(3.14)/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	20,34±0,15	20,34±0,15	20,34±0,15	20,34±0,15
$\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ(3.15)/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	7,04±0,05	7,03±0,06	7,07±0,05	7,07±0,07
$\Delta_rH_m^\circ(3.12)/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	7,58±0,21	16,08±0,28	7,55±0,22	15,87±0,47

Os resultados na Tabela 3.5 mostram que todos os processos estudados são endotérmicos ($\Delta_rH_m^\circ(3.12) > 0$). Desta forma, os materiais formados são estabilizados do ponto de vista entálpico relativamente à sua decomposição nos seus precursores. Para além disso, o facto destes valores serem mais endotérmicos (isto é, mais positivos), nos compostos com estequiometria 1:2 do que nos 1:1, pode refletir a vantagem de estabilidade no caso dos primeiros.

A estabilidade de uma estrutura cristalina é frequentemente discutida com base no conceito de entalpia de rede, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ$, que corresponde à diferença de entalpia molar padrão associada à rutura da malha de um cristal para originar os componentes moleculares no estado de gás ideal, a uma dada temperatura (normalmente 0 ou 298,15K).⁸¹ O ciclo termodinâmico apresentado na Figura 3.10, mostra que a entalpia de rede pode ser calculada por:

$$\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:Phe}_b) = \Delta_rH_m^\circ(3.12) + \Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{MA}) + b\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{Phe}) \quad (3.17)$$

onde Phe se refere ao isómero ótico L ou mistura racémica, DL, de fenilalanina, $\Delta_rH_m^\circ(3.12)$ é a entalpia de reação (3.12) na Tabela 3.5, $\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ$ é a entalpia de sublimação do ácido maleico (MA) e da fenilalanina (Phe), e $b=1$ ou $b=2$ de acordo com a estequiometria do material em estudo. Tendo em consideração a equação 3.17 e os valores de entalpia de sublimação $\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{MA})=110,0\pm2,5\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,⁸² e $\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{LPh})=160,6\pm3,5\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,⁸³ obtém-se $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:LPh})=278,2\pm4,3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:LPh}_2)=447,3\pm7,4\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPh})=278,2\pm4,3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPh}_2)=447,1\pm7,4\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, a 298,15K. Deve ser referido que, para a obtenção dos

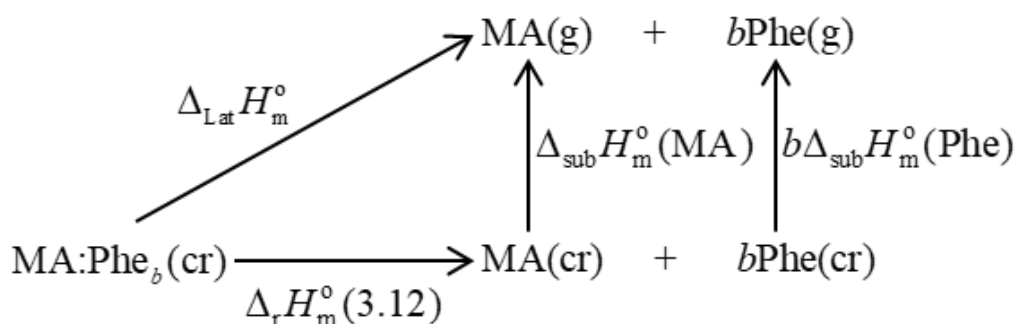


Figura 3.10- Ciclo termodinâmico usado para obter a entalpia de rede, $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ$, dos sais MA:Phe_b, a partir da entalpia da reação 3.12, $\Delta_rH_m^\circ(3.12)$, e das entalpias de sublimação do ácido maleico $\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{MA})$ e da fenilalanina $\Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{Phe})$.

resultados anteriores, se considerou $\Delta_{\text{sub}} H_m^{\circ}(\text{LPhe}) = \Delta_{\text{sub}} H_m^{\circ}(\text{DLPhe})$. De facto, de acordo com a Tabela 3.5, observa-se que, independentemente do isómero ótico e da concentração final da solução de fenilalanina, todos os processos de dissolução deste composto na solução de ácido maleico, $\Delta_{\text{sln}} H_m^{\circ}(3.15)$, levaram ao mesmo resultado. Isto sugere que, neste caso, do ponto de vista energético, não deverá existir uma diferença significativa entre as amostras LPhe e DLPhe. Por este motivo, considerar que a entalpia de sublimação das duas amostras é igual deverá ser uma boa aproximação. A comparação dos materiais com a mesma estequiometria, mas produzidos utilizando diferentes isómeros da fenilalanina, revela que não existem diferenças significativas entre as suas entalpias de rede. Este resultado indica que, nestes casos, apesar do ponto de vista cristalino os materiais serem diferentes (ver discussão na secção 3.2.1 e Figura 3.5 e Figura 3.7), entalpicamente, estes são semelhantes.

O cálculo da diferença de energia entre os materiais com estequiometria diferentes leva a: $\Delta_{\text{Lat}} H_m^{\circ}(\text{MA:LPhe}_2) - \Delta_{\text{sub}} H_m^{\circ}(\text{LPhe}) = 169,1 \pm 8,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{Lat}} H_m^{\circ}(\text{MA:DLPhe}_2) - \Delta_{\text{Lat}} H_m^{\circ}(\text{MA:DLPhe}) = 168,9 \pm 8,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Dentro da incerteza das determinações, observa-se que estes resultados são comparáveis à entalpia de sublimação da fenilalanina, $\Delta_{\text{sub}} H_m^{\circ}(\text{LPhe}) = 160,6 \pm 3,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.⁸³ De acordo com a discussão apresentada no Subcapítulo 3.2.2, estruturalmente, a diferença entre as fases cristalinas de MA:LPhe e MA:Phe₂, pode ser interpretada como a adição de uma molécula neutra de LPhe, no seio de um sal de MA:LPhe. Assim, a variação na entalpia de rede dos materiais multicompetentes estudados parece ser aditiva, cuja variação é proporcional à entalpia de sublimação da espécie molecular que é introduzida na estrutura do cristal (i.e. $\Delta_{\text{Lat}} H_m^{\circ}(\text{MA:Phe}_2) \approx \Delta_{\text{Lat}} H_m^{\circ}(\text{MA:Phe}) + \Delta_{\text{sub}} H_m^{\circ}(\text{Phe})$).

Finalmente, a semelhança energética entre o par MA:DLPhe/MA:DLPhe₂ e MA:LPhe/MA:LPhe₂, sugere que, também neste caso, as espécies moleculares na estrutura da MA:DLPhe₂ sejam equivalentes às observadas na MA:LPhe₂. No entanto, este fato só poderá ser confirmado quando for conhecida a estrutura de cristalina do MA:DLPhe₂.

4. Conclusões

O principal objetivo desta Tese foi estudar a energética de cristais multicomponentes, em particular, investigar a influência da estequiometria na energia de rede destes materiais.

De forma a concretizar o objetivo proposto, foi desenvolvida uma célula calorimétrica. A célula mostrou ser adequada para estudos envolvendo amostras de massas <20mg. Os testes de calibração revelaram que o sistema pode ser utilizado para estudar processos que envolvam potências superiores a 13μW. A exatidão e precisão foram avaliadas estudando a dissolução de cloreto de potássio em água desionizada e a dissolução dos polimorfos da 4'-hidroxiacetofenona em DMSO. Nos estudos com cloreto de potássio, obteve-se o valor $\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,06 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, em excelente acordo com o valor calculado com base em dados retirados das Tabelas NBS ($\Delta_{\text{sln}}H_m^\circ = 17,40 \pm 0,11 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). No caso do sistema polimórfico, o resultado $\Delta_{\text{trs}}H_m^\circ(\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,48 \pm 0,10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, está em excelente concordância com o previamente determinado no nosso laboratório $\Delta_{\text{trs}}H_m^\circ(\text{II} \rightarrow \text{I}) = 0,49 \pm 0,13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, usando um calorímetro de solução isoperibol, e massas 7 vezes maiores de amostra e solvente (etanol). A consistência entre estes resultados, obtidos com amostras de HAP I e II preparadas com 10 anos de diferença, diferentes técnicas calorimétricas e diferentes solventes, sugere que a determinação de $\Delta_{\text{trs}}H_m^\circ(\text{II} \rightarrow \text{I})$ pode ser proposta como sistema de referência para a validação de métodos experimentais e teóricos usados para investigar polimorfismo em sistemas orgânicos. Estes resultados mostram, ainda, que a célula desenvolvida é adequada para os estudos de cristais multicomponentes realizados na presente Tese.

Apesar de se ter preparado e caracterizado materiais multicomponentes de ácido fumárico e ácido maleico com fenilalanina e valina, durante a presente Tese foi apenas possível estudar a energética da decomposição de cristais multicomponentes nos seus precursores para os sistemas MA:LPhe, MA:LPhe₂, MA:DLPhe e MA:DLPhe₂. Esses estudos conduziram aos seguintes valores de entalpia de reação, a 298,15K: $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:LPhe}) = 7,58 \pm 0,21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:LPhe}_2) = 16,08 \pm 0,28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:DLPhe}) = 7,55 \pm 0,22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_rH_m^\circ(\text{MA:DLPhe}_2) = 15,87 \pm 0,47 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. O fato de serem todos endotérmicos indica que, em termos entálpicos, os materiais são estáveis relativamente à sua decomposição nos precursores. Os resultados obtidos permitiram ainda determinar a energia de rede dos compostos estudados verificando-se que: $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:LPhe}_2) - \Delta_{\text{sub}}H_m^\circ(\text{LPhe}) = 169,1 \pm 8,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPhe}_2) - \Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ(\text{MA:DLPhe}) = 168,9 \pm 8,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. A diferença encontrada é aproximadamente igual à entalpia de sublimação da fenilalanina, sugerindo contribuições aditivas dos diferentes componentes para $\Delta_{\text{Lat}}H_m^\circ$.

Convém finalmente referir que, embora de acordo com estudos recentes,^{32,42} o termo entálpico pareça ser normalmente determinante quando se analisa a estabilidade de cristais multicomponentes relativamente à sua decomposição nos precursores, é também sugerido que em ~30% dos casos essa estabilidade pode ser de natureza entrópica.⁴² Está, assim, planeado como trabalho futuro a determinação de $\Delta_rG_m^\circ$ da reação (3.12) com base em medidas de solubilidade, seguindo uma metodologia já utilizada no grupo.³⁶ Estes resultados, combinados com os valores de $\Delta_rH_m^\circ$ obtidos nesta tese, permitirão aceder ao termo entrópico através da equação (1.2). Poderá, assim, ser avaliado se a estabilidade dos compostos estudados face à sua decomposição nos precursores é determinada entalpicamente ($\Delta_rH_m^\circ$) ou entropicamente ($T\Delta_rS_m^\circ$).

5. Bibliografia

1. Chen, J., Sarma, B., Evans, J. M. B. & Myerson, A. S. Pharmaceutical crystallization. *Cryst. Growth Des.* **11**, 887–895 (2011).
2. Gao, Z., Rohani, S., Gong, J. & Wang, J. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. *Engineering* **3**, 343–353 (2017).
3. Lee, A. Y., Erdemir, D. & Myerson, A. S. Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. (1947) doi:10.1146/annurev-chembioeng-061010-114224.
4. Sanphui, P., Kumar, S. S. & Nangia, A. Pharmaceutical cocrystals of niclosamide. *Cryst. Growth Des.* (2012) doi:10.1021/cg300784v.
5. Bolla, G. & Nangia, A. Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk. *Chem. Commun.* **52**, 8342–8360 (2016).
6. Reintjes T. 10. Kolliphor P grades (Poloxamer). Solubility Enhancer with BASF Pharma Polym Solubilizer Compend. 2011:103-111.
7. Morissette, S. L. et al. High-throughput crystallization: Polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 275–300 (2004).
8. Zhang, D., Xu, S., Du, S., Wang, J. & Gong, J. Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization. *Engineering* **3**, 354–364 (2017).
9. Cerreia Vioglio, P., Chierotti, M. R. & Gobetto, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 86–110 (2017).
10. Brittain, H. G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. **192**, (2009).
11. Bernstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals. *Polymorphism in Molecular Crystals* vol. 9780199236565 (2010).
12. Couillaud, B. M., Espeau, P., Mignet, N. & Corvis, Y. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. *ChemMedChem* **14**, 8–23 (2019).
13. Corpinot, M. K. & Bučar, D. K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. *Cryst. Growth Des.* **19**, 1426–1453 (2019).
14. Aakeröy, C. B. & Salmon, D. J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. *CrystEngComm* (2005).
15. Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A. & Zaworotko, M. J. Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 95 499–516 (2006).
16. Healy, A. M., Worku, Z. A., Kumar, D. & Madi, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117**, 25–46 (2017).
17. Aguiar, C. & Marques da Silva, P. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. **36**, (2016).
18. Kelley, S. P. et al. Understanding the effects of ionicity in salts, solvates, co-crystals, ionic co-crystals, and ionic liquids, rather than nomenclature, is critical to understanding their behavior. *Cryst. Growth Des.* **13**, 965–975 (2013).
19. Lara-Ochoa, F. & Espinosa-Pérez, G. Cocrystals definitions. *Supramol. Chem.* **19**, 553–557 (2007).
20. Threlfall, T. L. Analysis of organic polymorphs. *Analyst* vol. 120 2435–2460 (1995).
21. Howard, J. L., Cao, Q. & Browne, D. L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: What can it offer? *Chemical Science* vol. 9 3080–3094 (2018).
22. Fischer, F., Wenzel, K.-J., Rademann, K. & Emmerling, F. Quantitative determination of activation energies in mechanochemical reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 23320–23325 (2016).
23. James, S. L. et al. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chem. Soc.*

- Rev. **41**, 413–447 (2012).
24. Do, J. L. & Frišćić, T. Mechanochemistry: A Force of Synthesis. *ACS Cent. Sci.* **3**, 13–19 (2017).
 25. Braga, D., Maini, L. & Grepioni, F. Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7638 (2013).
 26. Rodríguez-Spong, B., Price, C. P., Jayasankar, A., Matzger, A. J. & Rodríguez-Hornedo, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**, 241–274 (2004).
 27. Desiraju, G. R. Crystal engineering: A brief overview. in *Journal of Chemical Sciences* vol. 122 667–675 (Springer India, 2010).
 28. Desiraju, G. R. Crystal engineering: From molecule to crystal. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 9952–9967 (2013).
 29. Qiao, N. et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int. J. Pharm.* **419**, 1–11 (2011).
 30. Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* vol. 34 2311–2327 (1995).
 31. Dunitz, J. D. & Gavezzotti, A. Supramolecular synthons: Validation and ranking of intermolecular interaction energies. *Cryst. Growth Des.* **12**, 5873–5877 (2012).
 32. Taylor, C. R. & Day, G. M. Evaluating the Energetic Driving Force for Cocrystal Formation. *Cryst. Growth Des.* **18**, 892–904 (2018).
 33. Zhang, S.-W., Brunskill, A. P. J., Schwartz, E. & Sun, S. Celecoxib–Nicotinamide Cocrystal Revisited: Can Entropy Control Cocrystal Formation? *Cryst. Growth Des.* **17**, 2836–2843 (2017).
 34. De Araujo, G. L. B. et al. A New Thermodynamically Favored Flubendazole/Maleic Acid Binary Crystal Form: Structure, Energetics, and in Silico PBPK Model-Based Investigation. *Cryst. Growth Des.* **18**, 2377–2386 (2018).
 35. Zhang, S. W., Guzei, I. A., De Villiers, M. M., Yu, L. & Krzyzaniak, J. F. Formation enthalpies and polymorphs of nicotinamide-*r*-mandelic acid co-crystals. *Cryst. Growth Des.* **12**, 4090–4097 (2012).
 36. Évora, A. O. L., Bernardes, C. E. S., Piedade, M. F. M., Conceição, A. C. L. & Minas Da Piedade, M. E. Energetics of Glycine Cocrystal or Salt Formation with Two Regioisomers: Fumaric Acid and Maleic Acid. *Cryst. Growth Des.* **19**, 5054–5064 (2019).
 37. Atkins, P. & de, P. J. Atkins' Physical Chemistry, 7th Edition. Oxford Univ. Press (2002).
 38. Bernardes, C. E. S. S., Piedade, M. F. M. E. M. da, Piedade, M. F. M. E. M. da & Minas Da Piedade, M. E. Polymorphism in 4'-Hydroxyacetophenone: Structure and Energetics. *Cryst. Growth Des.* **8**, 2419–2430 (2008).
 39. Bernardes, C. E. S., Santos, L. M. N. B. F. & Da Piedade, M. E. M. A new calorimetric system to measure heat capacities of solids by the drop method. *Meas. Sci. Technol.* **17**, 1405–1408 (2006).
 40. Schawe, J. E. K., Pogatscher, S. & Löffler, J. F. Thermodynamics of polymorphism in a bulk metallic glass: Heat capacity measurements by fast differential scanning calorimetry. *Thermochim. Acta* **685**, (2020).
 41. Jayasankar, A., Reddy, L. S., Bethune, S. J. & Rodríguez-Hornedo, N. Role of cocrystal and solution chemistry on the formation and stability of cocrystals with different stoichiometry. *Cryst. Growth Des.* **9**, 889–897 (2009).
 42. Perlovich, G. L. Formation Thermodynamics of Two-Component Molecular Crystals: Polymorphism, Stoichiometry, and Impact of Enantiomers. *Cryst. Growth Des.* **20**, 5526–5537 (2020).
 43. Alagar, M., Krishnakumar, R. V., Rajagopal, K., Subha Nandhini, M. & Natarajan, S. L-phenylalanine fumaric acid. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **59**, 952–954 (2003).

44. Alagar, M., Krishnakumar, R. V., Subha Nandhini, M. & Natarajan, S. DL-Valine-fumaric acid (2/1). *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **59**, 857–859 (2003).
45. Alagar, M., Subha Nandhini, M., Krishnakumar, R. V., Mostad, A. & Natarajan, S. DL-phenylalaninium maleate at 123 K. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **59**, 209–211 (2003).
46. Alagar, M., Krishnakumar, R. V. & Natarajan, S. L -Phenylalaninium maleate . *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **57**, o968–o970 (2001).
47. Alagar, M., Krishnakumar, R. V., Mostad, A. & Natarajan, S. DL -Valinium maleate at 150 K . *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **57**, o1102–o1104 (2001).
48. Klusmann, M., Izumi, T., White, A. J. P., Armstrong, A. & Blackmond, D. G. Emergence of solution-phase homochirality via crystal engineering of amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 7657–7660 (2007).
49. Weiss, J. M. & Down, C. R. The physical properties of maleic, fumaric and malic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **45**, 1003–1008 (1923).
50. Rychkov, D., Arkhipov, S. & Boldyreva, E. Structure-forming units of amino acid maleates. Case study of l-valinium hydrogen maleate. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72**, 160–163 (2016).
51. Gottlieb, A. B. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 4 19–34 (2005).
52. Gold, R., Linker, R. A. & Stangel, M. Fumaric acid and its esters: An emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action. *Clinical Immunology* vol. 142 44–48 (2012).
53. Lévesque, A., Maris, T. & Wuest, J. D. ROY Reclaims Its Crown: New Ways to Increase Polymorphic Diversity. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 11873–11883 (2020).
54. Halebian, J. & McCrone, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 58 911–929 (1969).
55. Yu, L. Polymorphism in molecular solids: An extraordinary system of red, orange, and yellow crystals. *Acc. Chem. Res.* **43**, 1257–1266 (2010).
56. Hancock, B. C. & Parks, M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **17**, 397–404 (2000).
57. Bauer, J. et al. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm. Res.* **18**, 859–866 (2001).
58. Bauer, J. et al. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Org. Process Res. Dev.* **4**, 413–417 (2002).
59. Laugier, J. & Bouchu, B. *CellRef.* (2010).
60. Brown, C. J. The crystal structure of fumaric acid. *Acta Crystallogr.* **21**, 1–5 (1966).
61. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. The Cambridge structural database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72**, 171–179 (2016).
62. Shahat, M. The crystal and molecular structure of maleic acid. *Acta Crystallogr.* **5**, 763–768 (1952).
63. Kern, J. W., Shriner, R. L. & Adams, R. Platinum and palladium oxides as catalysts in the reduction of organic compounds. IX. The reduction of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **47**, 1147–1158 (1925).
64. Ihlefeldt, F. S., Pettersen, F. B., Von Bonin, A., Zawadzka, M. & rbitz, C. H. The polymorphs of L-phenylalanine. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 13600–13604 (2014).
65. Elbagerma, M. A. et al. Characterization of new cocrystals by raman spectroscopy, powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, and transmission raman spectroscopy. *Cryst. Growth Des.* **10**, 2360–2371 (2010).

66. Lu, J., Wang, J., Li, Z. & Rohani, S. Characterization and pseudopolymorphism of L-phenylalanine anhydrous and monohydrate forms.
67. Moitra, S. & Kar, T. Growth and characterization of L-valine - a nonlinear optical crystal. *Cryst. Res. Technol.* **45**, 70–74 (2010).
68. Dalhus, B. & Görbitz, C. H. Triclinic form of DL-valine. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **52**, 1759–1761 (1996).
69. Bernardes, C. E. S. CBCAL 3.0- A program for Control and Data Acquisition. (2019).
70. Bernardes, C. E. S. EASYGRAPH II - A Software for Simple and Fast Analysis of Experimental Data. (2020).
71. Meija, J. et al. Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **88**, 265–291 (2016).
72. Brown, M. E. Handbook of thermal analysis and calorimetry. Volume 1, Principles and practice. (Elsevier, 1998).
73. Randzio, S. L. & Suurkuusk, J. Interpretation of Calorimetric Thermograms and their Dynamic Corrections. in *Biological Microcalorimetry* (ed. Beezer, A. E.) 311–341 (Academic Press Inc., 1980).
74. Adão, R., Bai, G., Loh, W. & Bastos, M. Chemical calibration of Isothermal Titration Calorimeters: An evaluation of the dilution of propan-1-ol into water as a test reaction using different calorimeters, concentrations, and temperatures. *J. Chem. Thermodyn.* **52**, 57–63 (2012).
75. Wagman, D. D. et al. The NBS Tables of Chemical Thermodynamic Properties. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* vol. 11 1–407 (1982).
76. Sabbah, R. et al. Reference materials for calorimetry and differential thermal analysis. *Thermochim. Acta* **331**, 93–204 (1999).
77. Marsh, K. N. Recommended reference materials for the realization of physicochemical properties. (Blackwell Scientific Publications, 1987).
78. Joseph, A. et al. Polymorphic Phase Transition in 4'-Hydroxyacetophenone: Equilibrium Temperature, Kinetic Barrier, and the Relative Stability of $Z' = 1$ and $Z' = 2$ Forms. *Cryst. Growth Des.* **17**, 1918–1932 (2017).
79. Macrae, C. F. et al. Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography* vol. 39 453–457 (2006).
80. Apelblat, A. Enthalpy of solution of oxalic, succinic, adipic, maleic, malic, tartaric, and citric acids, oxalic acid dihydrate, and citric acid monohydrate in water at 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* **18**, 351–357 (1986).
81. Martinho Simões, J. A. & Minas da Piedade, M. *Molecular Energetics: Condensed-Phase Thermochemical Techniques* -. (Oxford University Press, 2008).
82. Pedley, J. B. *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds. Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds Thermodynamics; Research Center: College Station, TX* vol. 11 (1994).
83. Tyunina, V. V., Krasnov, A. V., Tyunina, E. Y., Badelin, V. G. & Girichev, G. V. Enthalpy of sublimation of natural aromatic amino acids determined by Knudsen's effusion mass spectrometric method. *J. Chem. Thermodyn.* **74**, 221–226 (2014).

Apêndices

Apêndice A. Análises dos Reagentes por XRPD

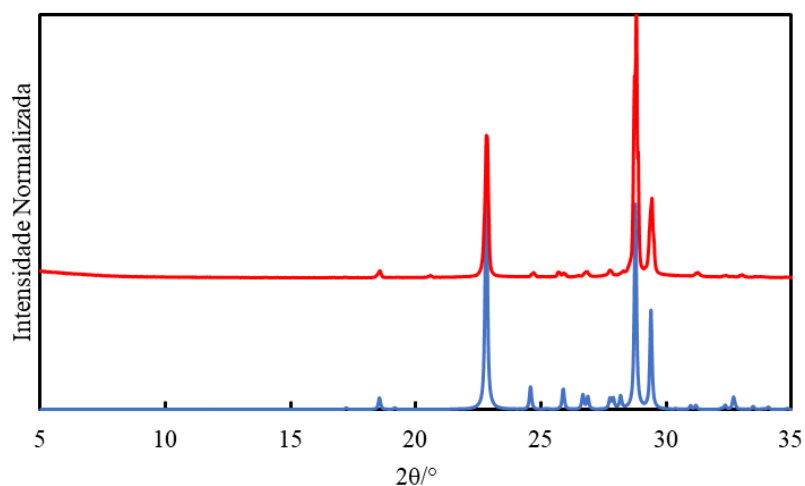


Figura A.1- Correspondência da amostra de Ácido Fumárico (vermelho) com simulado por difração de raios-X de cristal único para FA com referência FUMAAC na CCD (azul).⁶⁰

Tabela A.1- Indexação do padrão de difração de raios-X para a Ácido Fumárico.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
0	2	1	18,561	0,015
0	3	1	22,840	0,035
-2	1	1	24,696	-0,019
2	1	0	25,948	0,015
1	4	0	26,815	-0,036
0	4	1	27,764	0,028
-1	4	1	28,249	0,043
0	0	2	28,787	-0,023
0	1	2	29,411	-0,017
0	2	2	31,243	0,028
1	5	0	32,351	0,018
0	5	1	33,015	-0,069

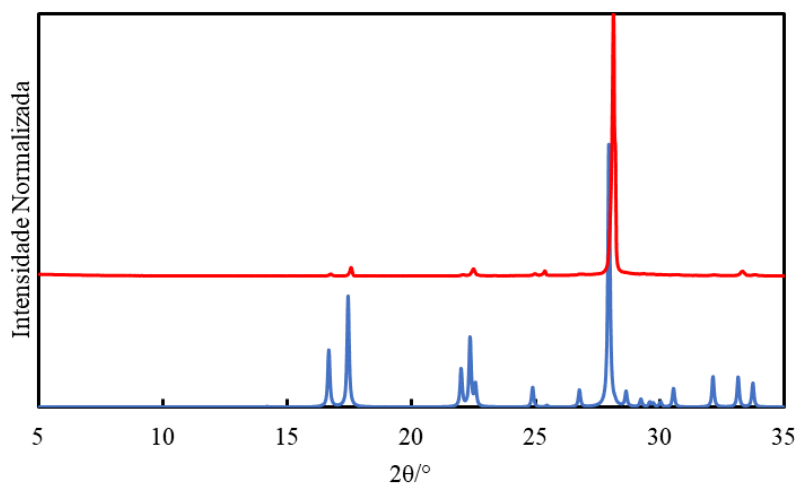


Figura A.2- Correspondência da amostra de Ácido Maleico (vermelho) com simulado por difração de raios-X de cristal único para MA com referência MALIAC na CCD (azul).⁶²

Tabela A.2- Indexação do padrão de difração de raios-X para a Ácido Maleico.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
1	1	0	16,765	0,040
0	2	0	17,579	0,017
-1	2	1	22,090	-0,007
0	2	1	22,509	0,004
-1	1	2	24,986	-0,024
-2	1	1	25,373	-0,084
-2	0	2	26,856	0,064
0	0	2	28,149	0,013
-1	2	2	29,384	-0,008
1	2	1	30,698	-0,003
-2	2	2	32,214	-0,003
0	2	2	33,340	-0,021
2	2	0	33,847	0,027

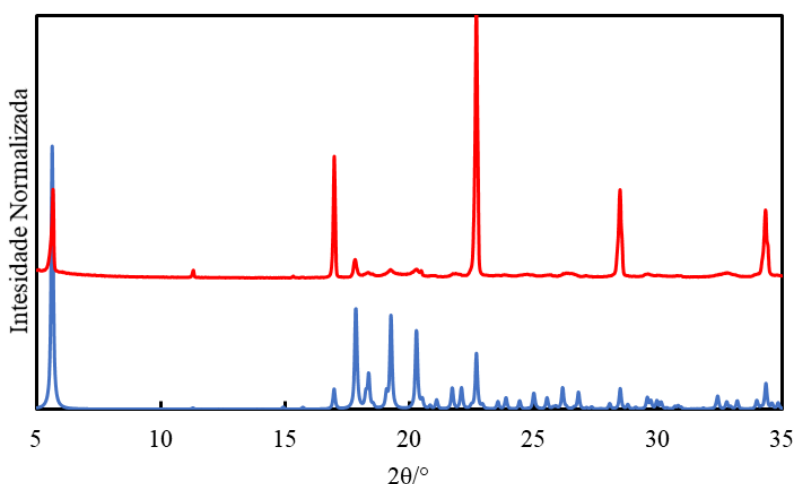


Figura A.3- Correspondência da amostra de L-Fenilalanina (vermelho) com simulado por difração de raios-X de cristal único para LPhe com referência QQQAUJ06 na CCD (azul).⁶⁴

Tabela A.3- Indexação do padrão de difração de raios-X para a L-Fenilalanina.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
0	0	2	5,645	-0,001	-1	1	6	23,891	-0,007
0	0	4	11,307	0,001	0	1	7	24,733	-0,027
0	1	2	15,702	-0,008	0	0	9	25,677	0,067
0	0	6	16,989	-0,005	2	1	2	26,317	0,025
1	1	0	17,829	-0,002	0	1	8	27,159	0,017
1	0	5	18,330	-0,015	0	0	10	28,491	-0,021
-1	1	3	19,240	-0,019	0	1	9	29,620	-0,008
1	1	3	20,285	0,014	2	1	5	30,058	-0,047
-1	1	4	20,521	-0,001	-3	0	3	30,866	-0,011
1	1	4	21,835	0,050	-1	1	10	32,787	-0,006
0	0	8	22,710	-0,014	-3	1	3	34,353	0,019
-1	1	6	23,891	-0,007					

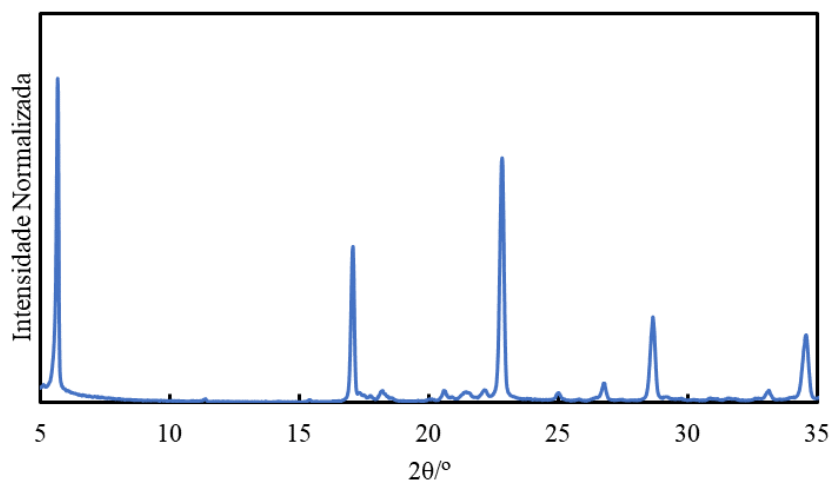


Figura A.4- Difratoograma de raios-X de pós obtidos para DL-Fenilalanina.

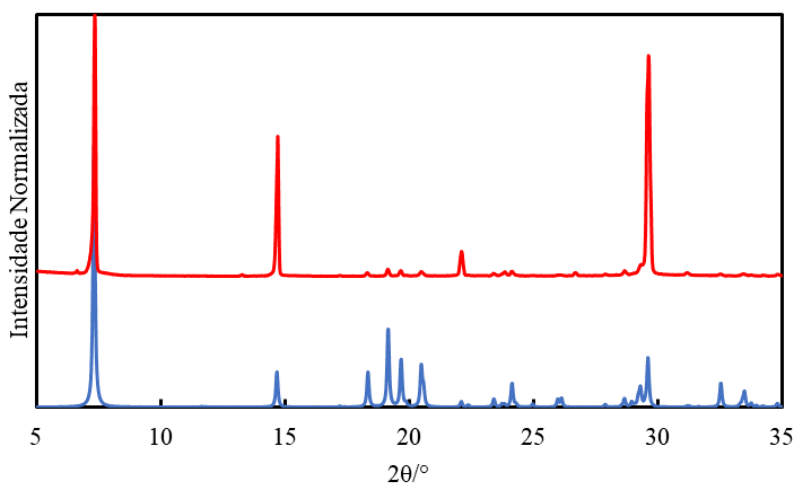


Figura A.5- Correspondência da amostra de L-Valina (vermelho) com simulado por difração de raios-X de cristal único para LVal com referência LVALIN05 na CCD (azul).⁶⁷

Tabela A.4- Indexação do padrão de difração de raios-X para a L-Valina.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
0	0	1	7,345	0,015	2	1	0	25,003	0,003
0	0	2	14,703	0,012	-2	1	1	26,115	0,108
-1	0	2	17,218	0,002	0	1	3	27,901	-0,016
2	0	0	18,330	-0,023	-2	0	3	28,710	0,038
1	1	0	19,149	-0,036	-1	1	3	29,296	-0,035
-2	0	1	19,665	-0,020	0	0	4	29,636	0,006
2	0	1	19,948	0,060	-3	0	2	31,204	-0,074
-1	1	1	20,521	0,007	3	1	0	32,552	-0,019
0	0	3	22,113	0,000	-2	1	3	33,466	0,032
0	1	2	22,408	-0,001	2	1	3	33,798	-0,005
-2	0	2	23,419	0,003	0	1	4	34,237	-0,031
-1	0	3	23,857	0,010	-2	0	4	34,843	0,006
-1	1	2	24,160	-0,005					

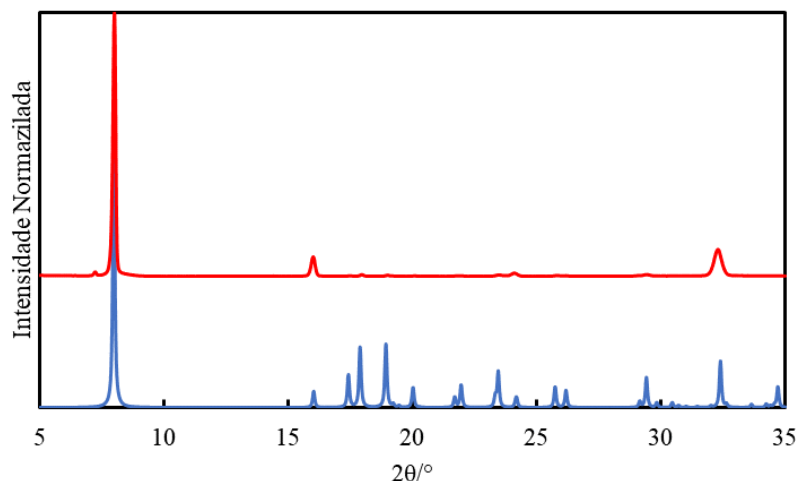


Figura A.6- Correspondência da amostra de DL-Valina (vermelho) com simulado por difração de raios-X de cristal único para DLVal com referência VALIDL05 na CCD (azul).⁶⁸

Tabela A.5- Indexação do padrão de difração de raios-X para a DL-Valina.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2θ (obs)/°	$\Delta 2\theta$ °
1	0	1	20,105	0,033
1	-1	1	21,914	-0,047
-1	0	2	23,492	-0,002
0	0	3	24,122	-0,003
-1	1	2	25,813	0,058
1	-1	2	26,194	0,031
0	-1	3	29,456	0,022
0	0	4	32,314	-0,044
-1	2	1	34,754	-0,022
-1	0	4	36,364	0,001
-2	0	1	36,831	-0,032

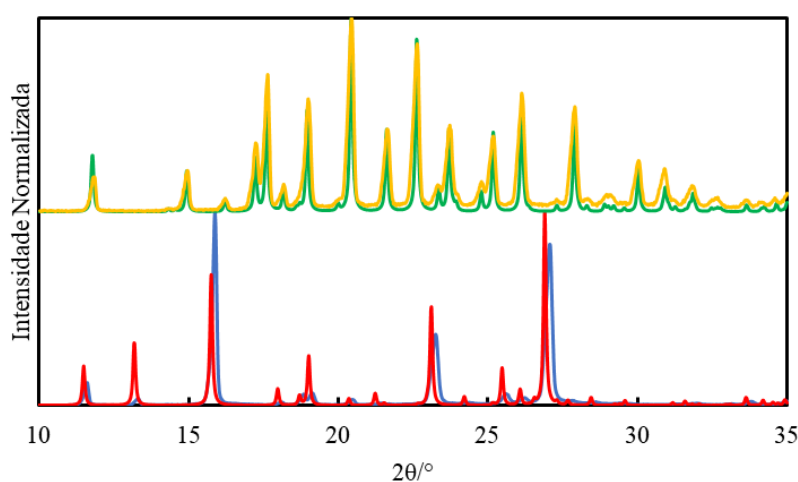


Figura A.7- Correspondência das amostras de 4'HAP Forma I e II (curvas azul e amarelo, respetivamente) com simulados por difração de raios-X de cristal único com referências HACTPH13 e HACTPH15 na CCD, respetivamente (curvas vermelha e verde, respetivamente).³⁸

Tabela A.6- Indexação do padrão de difração de raios-X para a HAP forma I.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
1	0	0	11,568	0,032	2	1	0	25,584	0,012
0	1	1	13,272	0,017	-2	1	1	26,202	-0,004
0	0	2	15,853	0,028	-2	0	2	27,036	-0,015
1	1	1	18,065	0,024	-1	1	3	27,814	-0,016
-1	0	2	18,802	-0,016	-1	2	2	28,606	-0,005
0	1	2	19,115	0,012	1	1	3	29,391	-0,106
1	0	2	20,458	0,052	2	1	2	31,295	0,036
0	2	0	21,394	0,040	0	0	4	32,004	0,041
-1	1	2	21,666	0,006	2	2	1	33,139	-0,097
2	0	0	23,221	0,032	0	1	4	33,772	-0,003
1	2	0	24,365	0,029					

Tabela A.7- Indexação do padrão de difração de raios-X para a HAP forma II.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
1	1	1	17,6027	0,013	1	2	4	27,865	-0,021
1	0	3	18,1499	0,006	0	3	1	28,318	-0,016
0	2	1	18,9778	-0,001	0	2	6	28,914	0,006
0	2	2	20,0602	0,048	0	3	2	29,113	0,061
1	1	3	20,4114	-0,004	1	2	5	30,007	-0,017
0	2	3	21,6148	-0,015	0	1	8	30,874	0,018
1	1	4	22,6013	-0,009	1	1	7	31,065	0,036
1	0	5	23,2883	-0,052	0	2	7	31,802	-0,062
0	2	4	23,6960	-0,022	1	2	6	32,468	0,005
1	2	1	23,9520	0,014	2	1	3	32,672	0,047
1	2	2	24,7463	-0,029	1	3	3	33,626	-0,019
1	1	5	25,1463	-0,020	2	1	4	34,059	-0,030
1	2	3	26,1061	-0,007	0	1	9	34,544	0,067
0	1	7	27,2906	-0,015					

Apêndice B. Análise dos Cristais Multicomponentes por XRPD

Tabela B.1- Indexação do padrão de difração de raios-X para a MA:LPhe.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
1	0	0	8,186	0,045	1	1	2	25,361	-0,041
1	0	1	12,339	-0,022	2	1	1	25,674	-0,012
-1	0	2	16,248	-0,022	-2	1	2	26,426	0,004
-2	0	1	16,677	-0,026	0	1	3	29,048	-0,018
0	1	1	18,362	-0,019	-3	1	1	29,590	-0,009
1	0	2	19,070	-0,024	2	1	2	30,065	0,017
2	0	1	19,482	0,017	-2	1	3	31,116	0,009
-2	0	2	20,398	-0,015	2	0	3	31,485	0,021
1	1	1	20,729	-0,017	0	0	4	31,805	0,035
0	1	2	22,925	-0,019	3	1	1	32,114	0,007
-1	1	2	23,343	0,021	-4	0	0	32,991	0,001
-2	1	1	23,666	0,036	-1	2	1	35,167	0,019
-3	0	0	24,579	-0,012	2	1	3	35,768	-0,009

Tabela B.2- Indexação do padrão de difração de raios-X para a MA:DLPhe.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
-1	0	1	8,021	-0,062	-3	1	1	25,972	-0,241
1	0	1	9,332	-0,056	1	1	4	26,798	-0,050
0	0	2	9,981	0,050	-2	1	4	27,281	0,055
2	0	0	14,271	-0,187	3	0	3	28,466	0,044
-1	0	3	15,552	0,037	-1	1	5	28,933	-0,134
-2	0	2	16,070	-0,136	0	2	1	30,217	0,001
1	1	0	16,384	-0,069	-1	2	1	30,909	-0,005
-1	1	1	16,794	-0,063	-3	1	4	31,155	0,085
1	1	1	17,486	-0,040	0	2	2	31,440	-0,032
0	1	2	17,828	0,002	-1	2	2	32,038	0,080
-1	1	2	18,608	-0,035	4	0	2	32,499	0,118
1	1	2	19,809	-0,037	0	2	3	33,451	-0,020
0	1	3	21,261	0,209	-1	2	3	33,862	0,109
-3	0	1	21,725	0,189	2	1	5	34,466	-0,010
-2	0	4	22,835	0,089	-2	1	6	34,788	-0,007
1	1	3	23,074	0,022	1	1	6	35,462	-0,066
-2	1	3	24,210	-0,012	0	2	4	36,133	0,028
-1	1	4	24,964	-0,072					

Tabela B.3- Indexação do padrão de difração de raios-X para a MA:LPhe₂.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2 θ (obs)/°	Δ 2 θ /°	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	2 θ (obs)/°	Δ 2 θ /°
1	0	0	6,662	-0,019	2	1	0	21,187	0,008
-1	0	2	11,789	-0,026	-2	1	2	22,176	-0,006
-2	0	1	12,770	-0,021	1	1	2	22,688	-0,006
-2	0	0	13,375	-0,009	-1	0	4	23,094	-0,013
-2	0	2	14,884	-0,018	-2	0	4	23,813	0,055
1	0	2	15,629	-0,014	0	1	3	24,570	-0,008
2	0	1	16,396	0,001	-2	1	3	25,125	0,085
0	1	1	17,429	-0,010	-4	0	1	25,630	0,003
-1	1	1	17,948	-0,023	3	1	0	26,041	0,004
0	0	3	18,227	-0,009	2	1	2	26,572	-0,011
-2	0	3	18,806	-0,039	4	0	0	26,967	0,012
-3	0	1	19,057	0,000	-3	1	3	27,861	-0,016
1	1	1	19,387	-0,002	-2	1	4	28,954	-0,016
-3	0	2	19,878	-0,012	0	0	5	30,638	0,010
3	0	0	20,167	0,033	-3	1	4	31,038	-0,005
0	1	2	20,404	0,007	4	1	0	31,673	-0,008
-2	1	1	20,814	0,010					

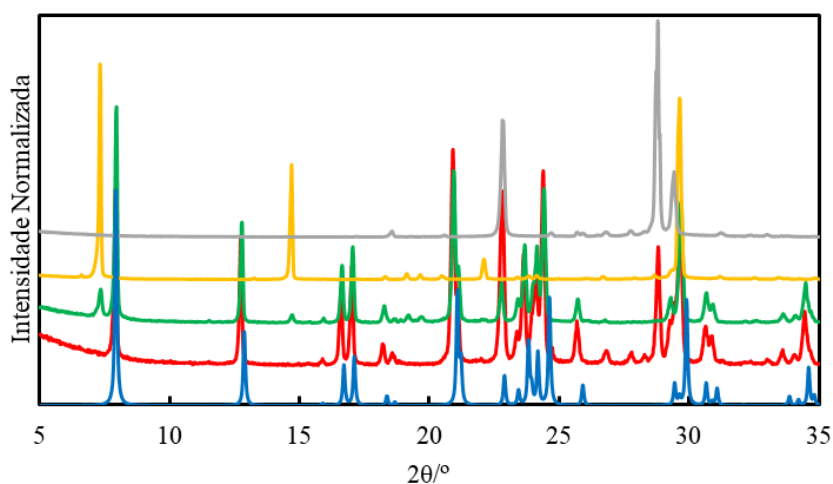


Figura B.1- Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Fumárico+L-Valina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, L-Valina (amarelo) e Ácido Fumárico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para FA:LVal₂ com referência VIKLUX na CCD (azul).⁴⁸

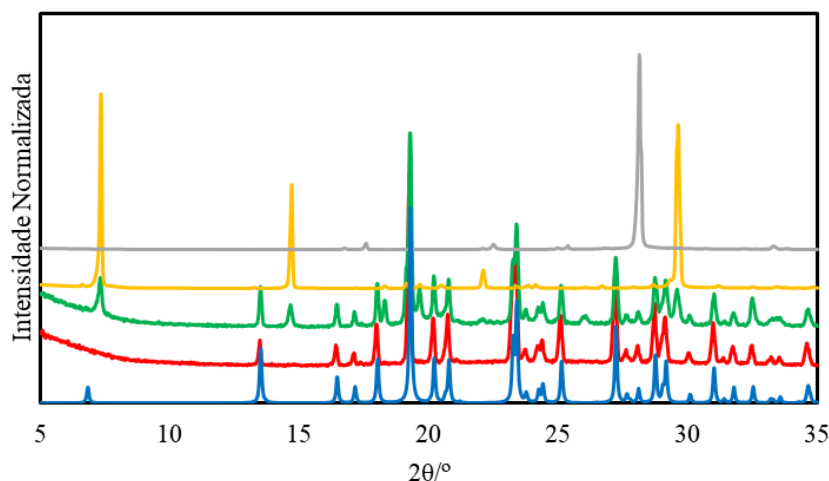


Figura B.2- Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Maleico+L-Valina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, L-Valina (amarelo) e Ácido Maleico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para MA:LVal com referência NUZMIG na CCD (azul).⁵⁰

Tabela B.4- Indexação do padrão de difração de raios-X para a MA:LVal.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
0	1	1	13,481	-0,029	1	2	0	28,073	-0,018
-1	0	1	16,430	-0,036	-1	2	1	28,723	-0,018
1	0	1	17,107	-0,043	1	1	3	29,121	0,111
0	1	2	17,989	-0,030	0	1	4	30,054	-0,011
1	1	0	19,258	-0,035	2	0	0	30,996	0,038
-1	1	1	20,177	-0,031	1	2	2	31,753	-0,009
1	1	1	20,733	-0,040	1	0	4	32,482	-0,009
-1	1	2	23,316	0,067	2	1	0	33,213	0,039
0	1	3	23,733	-0,014	-2	1	1	33,556	-0,001
1	1	2	24,194	-0,039	-1	2	3	34,622	0,035
0	2	1	24,430	0,031	-2	1	2	35,357	-0,014
-1	0	3	25,096	-0,020	0	3	1	36,116	0,013
0	2	2	27,200	-0,013	2	1	2	36,701	-0,017
0	0	4	27,618	-0,007					

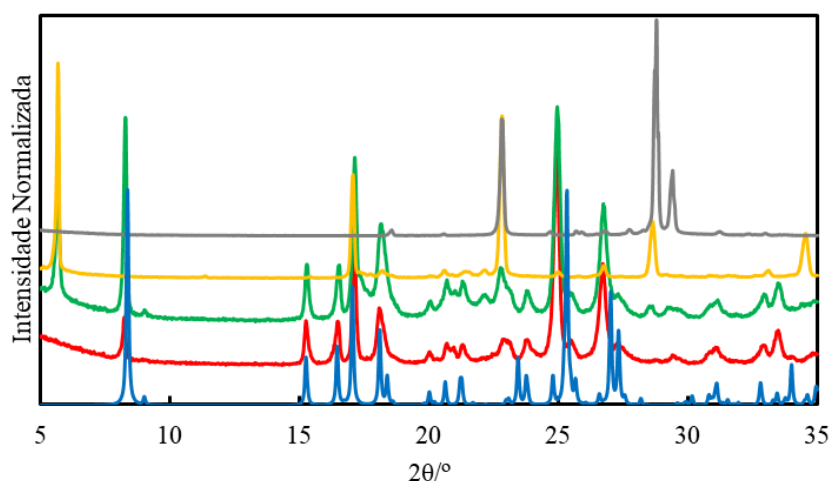
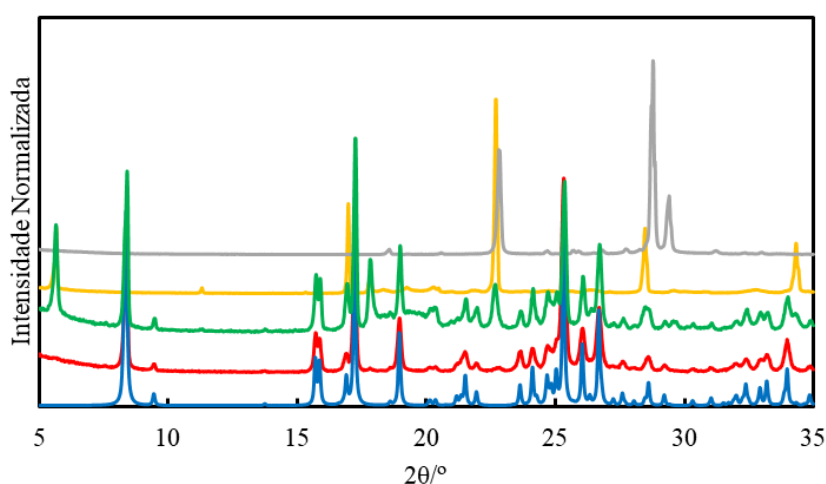


Figura B.3- Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Fumárico+DL-Fenilalanina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, DL-Fenilalanina (amarelo) e Ácido Fumárico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para FA:DLPhe com referência VIKLOR na CCD (azul).⁴⁸

Tabela B.5- Indexação do padrão de difração de raios-X para a FA:DLPhe.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
0	0	1	8,250	-0,044	1	-2	0	23,801	0,057
0	1	2	15,280	0,023	0	0	3	24,950	-0,112
-1	0	0	16,495	-0,005	-1	0	2	25,522	-0,026
1	0	1	17,133	0,021	-1	2	2	26,727	-0,018
0	2	2	18,136	-0,005	-1	3	1	29,444	-0,110
1	1	2	20,036	-0,081	-1	1	3	31,123	0,108
1	-1	1	20,695	0,080	2	1	1	32,933	-0,040
1	0	2	21,328	0,034	1	4	2	33,491	0,048
0	1	3	22,947	0,022	1	0	4	34,843	0,023

**Figura B.4-** Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Fumárico+L-Fenilalanina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, L-Fenilalanina (amarelo) e Ácido Fumárico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para FA:L Phe com referência OJEPEY na CCD (azul).⁴³**Tabela B.6-** Indexação do padrão de difração de raios-X para a FA:L Phe.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^\circ$	$\Delta 2\theta/^\circ$
0	-1	0	8,374	-0,015	0	-3	0	25,342	-0,006
0	1	1	9,453	-0,004	1	3	1	26,067	0,005
0	1	2	15,701	-0,012	1	3	2	26,711	0,004
0	2	1	15,904	0,030	1	-2	1	27,640	-0,001
1	1	0	16,883	-0,033	0	3	3	28,608	-0,028
1	0	1	17,238	-0,010	0	-1	3	29,255	0,024
0	2	2	18,971	-0,008	-1	1	3	30,327	-0,011
-1	1	1	20,184	0,048	-1	0	3	31,035	-0,012
1	2	0	21,509	-0,013	2	0	1	32,424	0,000
1	0	2	21,963	-0,006	1	4	2	32,940	-0,007
0	3	1	23,652	-0,010	1	4	1	33,243	0,028
-1	0	2	24,135	0,009	0	4	0	34,004	-0,016
0	2	3	24,714	0,015	1	4	3	34,843	0,012

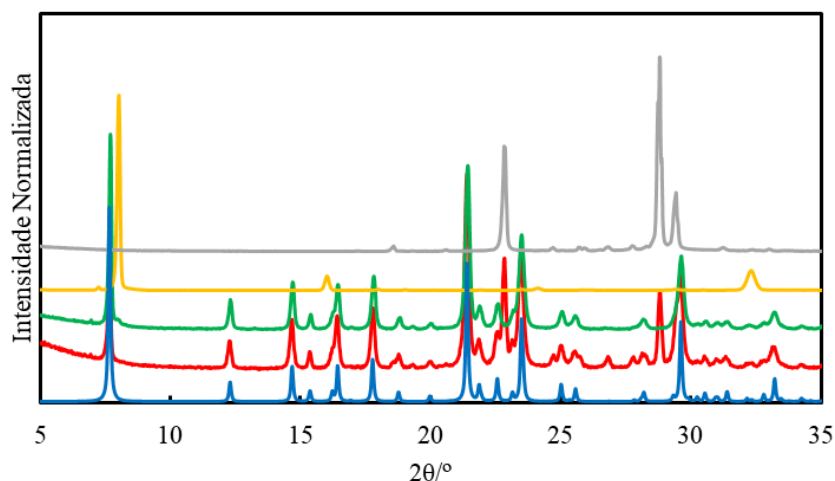


Figura B.5- Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Fumárico+DL-Valina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, DL-Valina (amarelo) e Ácido Fumárico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para FA:DLVal₂ com referência HAGYEU na CCD (azul).⁴⁴

Tabela B.7- Indexação do padrão de difração de raios-X para a FA:DLVal₂.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
2	0	0	7,691	0,017	6	0	0	23,133	-0,028
1	1	0	12,310	0,008	0	2	0	23,503	0,009
-1	1	1	14,697	0,002	-5	1	2	25,046	0,001
4	0	0	15,390	0,009	-2	2	1	25,568	-0,008
3	1	0	16,441	0,003	4	2	0	28,188	-0,014
-2	0	2	17,814	-0,002	-2	2	2	29,627	-0,013
0	0	2	18,807	-0,011	5	2	0	30,581	0,026
-4	0	2	20,010	-0,003	4	2	1	31,401	-0,007
-1	1	2	21,427	-0,011	1	1	3	32,248	0,022
-5	1	1	21,899	0,025	6	2	0	33,215	-0,011
5	1	0	22,586	0,000	-9	1	1	35,208	0,001

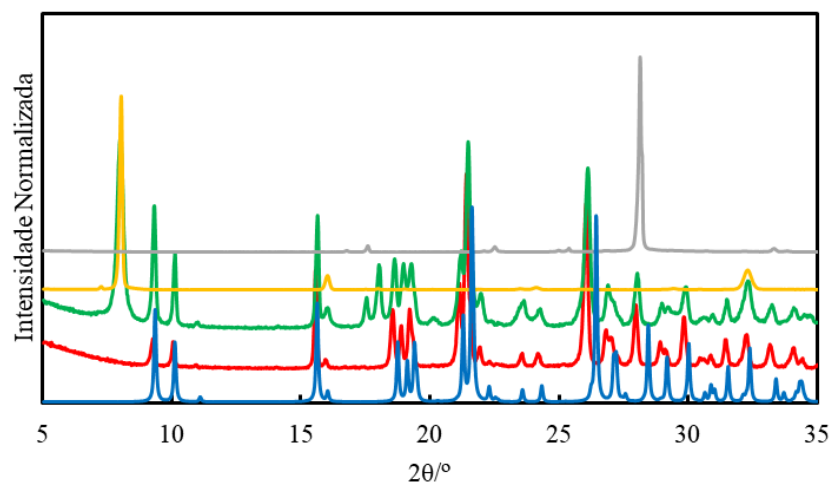


Figura B.5- Comparação de difratogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Maleico+DL-Valina, estequiometria 1:1 (vermelho) e 1:2 (verde) com os dos precursores, DL-Valina (amarelo) e Ácido Maleico (cinza) e simulado por difração de raios-X de cristal único para MA:DLVal com referência QURSUR na CCD (azul).⁴⁷

Tabela B.8- Indexação do padrão de difração de raios-X para a MA:DLVal.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta(\text{obs})/^{\circ}$	$\Delta 2\theta/^{\circ}$
0	0	1	9,233	-0,061	-1	0	3	26,814	0,082
0	-1	0	10,031	-0,040	-1	-1	3	27,046	0,055
-1	1	0	15,566	-0,067	0	0	3	27,980	-0,155
-1	0	0	15,952	0,094	1	0	2	28,918	0,146
0	0	2	18,542	-0,109	-1	2	2	29,167	0,074
0	-2	1	18,879	-0,189	0	-3	2	29,846	0,131
-1	-1	1	19,234	-0,149	-2	1	2	30,896	0,064
1	-2	0	21,106	0,054	2	-2	0	31,467	-0,099
-1	-1	2	21,417	-0,096	-1	3	1	32,266	0,062
0	-2	2	22,302	0,068	0	1	3	33,189	-0,029
-1	2	1	23,552	-0,003	2	-1	1	34,085	0,106
0	1	2	24,189	-0,003	1	-2	3	34,443	0,079
1	-1	2	26,046	-0,122	2	-3	0	35,992	-0,113

Apêndice C. Termogramas de DSC

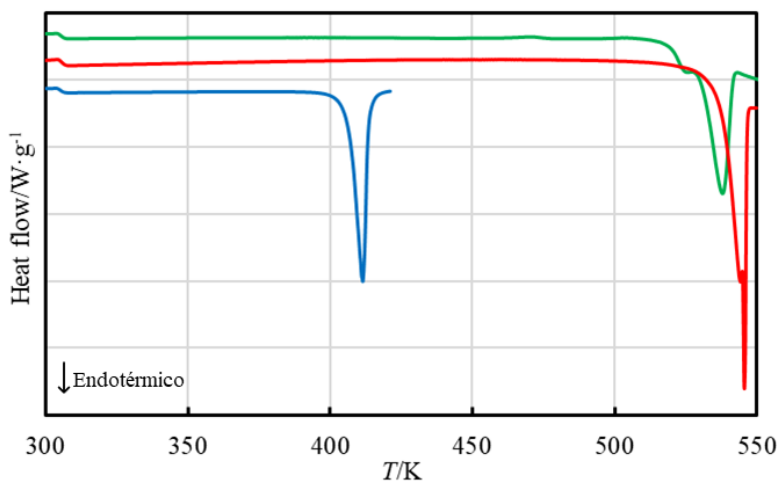


Figura C.1- Termogramas de calorimetria diferencial de varrimento obtidos para o Ácido Maleico (azul), L-Fenilalanina (vermelho) e DL-Fenilalanina (verde). Todas as curvas foram normalizadas com a respetiva massa.

Apêndice D. Termogramas de TGA

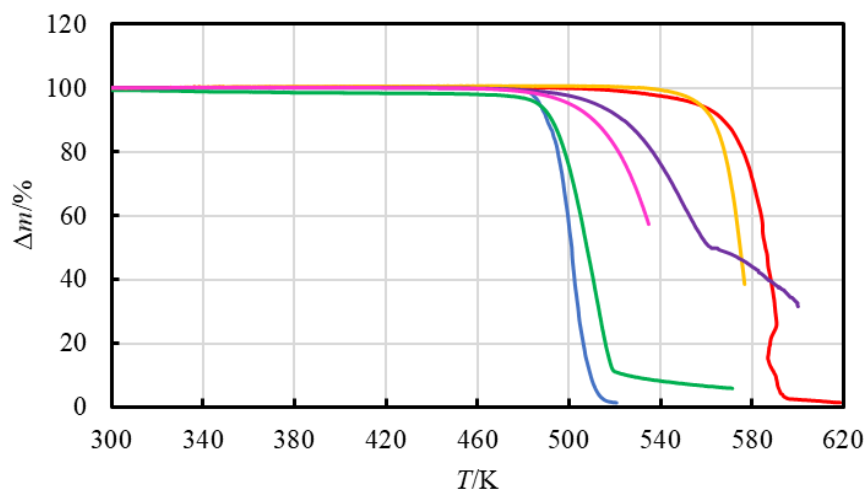


Figura D.1- Termogramas de termogravimetria obtidos para o Ácido Maleico (azul), Ácido Fumárico (vermelho), L-Fenilalanina (verde), DL-Fenilalanina (amarelo), L-Valina (roxo) e DL-Valina (rosa). Todas as curvas foram normalizadas com a respectiva massa.

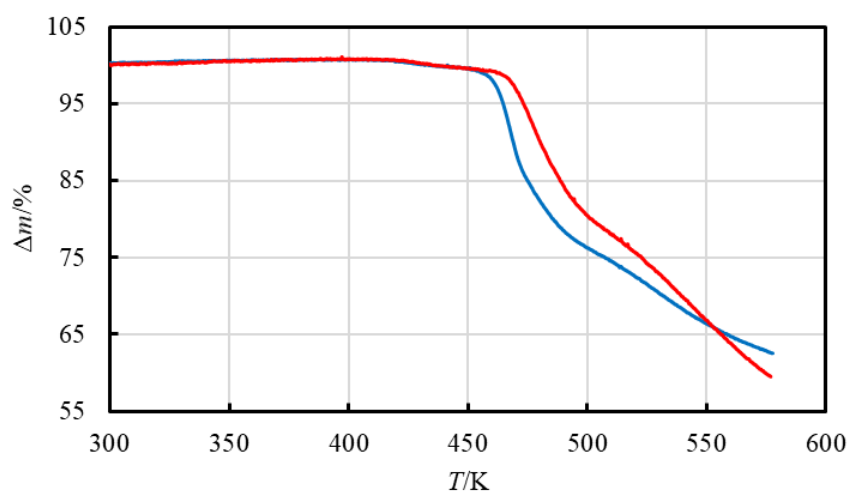


Figura D.2- Termogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Maleico+Fenilalanina com estequiometria 1:1 com L-Fenilalanina (azul) e com DL-Fenilalanina (vermelho).

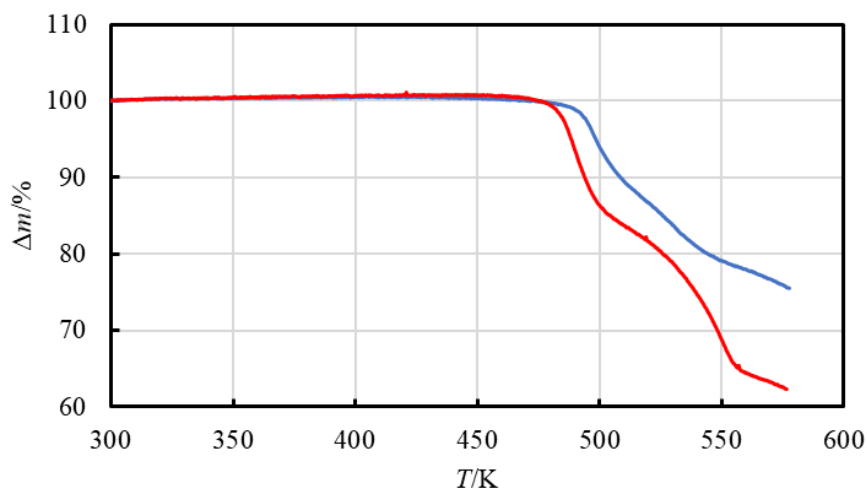


Figura D.3- Termogramas dos produtos resultantes das sínteses de Ácido Maleico+Fenilalanina com estequiometria 1:2 com L-Fenilalanina (azul) e com DL-Fenilalanina (vermelho).

Apêndice E. Dados de Calorimetria

Tabela E.1- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de ácido maleico em água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{H₂O}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
11,3096	9,74×10 ⁻⁵	13,04615	-275,633	7,164	1,966	173,867
10,8922	9,38×10 ⁻⁵	13,03620	-270,790	7,129	1,932	177,358
11,3384	9,77×10 ⁻⁵	13,05156	-278,323	7,131	1,986	175,118
11,7892	1,02×10 ⁻⁴	13,01253	-290,580	7,127	2,073	175,839
11,9902	1,03×10 ⁻⁴	13,07812	-292,685	7,121	2,088	174,143
<i><ε>=7,134±0,008μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=175,265±0,630J·g⁻¹</i>						

Tabela E.2- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de L-Fenilalanina na proporção 1:1 em solução de ácido maleico com água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{solução}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
16,0727	9,73×10 ⁻⁵	13,17157	-103,639	6,657	0,689	42,867
14,0275	8,49×10 ⁻⁵	13,02560	-89,314	6,693	0,594	42,328
16,2460	9,83×10 ⁻⁵	13,08752	-104,087	6,612	0,692	42,593
15,8153	9,57×10 ⁻⁵	13,00934	-101,854	6,661	0,677	42,815
16,7553	1,01×10 ⁻⁴	13,06679	-107,056	6,617	0,712	42,477
<i><ε>=6,648±0,015μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=42,616±0,101J·g⁻¹</i>						

Tabela E.3- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de MA:LPhe em água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{H₂O}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
27,2956	9,70×10 ⁻⁵	13,06595	-491,333	6,883	3,389	124,149
26,7129	9,50×10 ⁻⁵	13,09661	-483,012	6,913	3,331	124,709
26,7320	9,50×10 ⁻⁵	13,01693	-483,071	6,907	3,332	124,635
24,1415	8,58×10 ⁻⁵	13,04562	-432,806	6,879	2,985	123,649
26,7498	9,51×10 ⁻⁵	13,13510	-482,627	6,905	3,329	124,438
<i><ε>=6,897±0,007μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=124,316±0,193J·g⁻¹</i>						

Tabela E.4- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de L-Fenilalanina na proporção 1:2 em solução de ácido maleico com água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{solução}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
32,6086	1,97×10 ⁻⁴	12,96931	-206,980	6,635	1,378	42,261
31,8949	1,93×10 ⁻⁴	13,27859	-205,646	6,693	1,369	42,928
32,6640	1,98×10 ⁻⁴	13,21247	-208,383	6,644	1,387	42,475
32,2685	1,95×10 ⁻⁴	13,07571	-207,733	6,636	1,383	42,862
32,1997	1,95×10 ⁻⁴	13,38385	-204,248	6,683	1,360	42,233
<i><ε>=6,658±0,012μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=42,552±0,147J·g⁻¹</i>						

Tabela E.5- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de MA:LPhe₂ em água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{H₂O}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
42,8930	9,61×10 ⁻⁵	13,05013	-700,784	6,965	4,853	113,140
43,7776	9,81×10 ⁻⁵	12,99302	-713,197	6,934	4,939	112,818
42,7106	9,57×10 ⁻⁵	13,03285	-697,214	6,974	4,828	113,045
43,2841	9,70×10 ⁻⁵	13,00598	-707,024	6,945	4,896	113,116
43,2596	9,69×10 ⁻⁵	13,10139	-707,603	6,808	4,900	113,273
<i><ε>=6,925±0,030μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=113,078±0,075J·g⁻¹</i>						

Tabela E.6- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de DL-Fenilalanina na proporção 1:1 em solução de ácido maleico com água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{solução}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
14,6668	8,88×10 ⁻⁵	13,08369	-95,258	6,657	0,633	43,177
16,1795	9,79×10 ⁻⁵	13,10637	-103,196	6,693	0,686	42,402
15,5767	9,43×10 ⁻⁵	12,97205	-100,547	6,612	0,668	42,913
16,0593	9,72×10 ⁻⁵	13,07633	-103,190	6,661	0,686	42,717
16,6749	1,01×10 ⁻⁴	13,13690	-107,042	6,617	0,712	42,676
<i><ε>=6,648±0,015μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=42,739±0,112J·g⁻¹</i>						

Tabela E.7- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de MA:DLPhe em água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{H₂O}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
25,7671	9,16×10 ⁻⁵	13,12178	-466,048	6,919	3,216	124,800
26,7711	9,52×10 ⁻⁵	13,05691	-481,252	6,879	3,321	124,038
27,1806	9,66×10 ⁻⁵	13,01718	-488,529	6,910	3,371	124,017
27,2824	9,70×10 ⁻⁵	13,04076	-489,577	6,909	3,378	123,819
26,7167	9,50×10 ⁻⁵	13,03973	-483,264	6,883	3,335	124,810
<i><ε>=6,900±0,008μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=124,297±0,211J·g⁻¹</i>						

Tabela E.8- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de DL-Fenilalanina na proporção 1:2 em solução de ácido maleico com água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{solução}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
31,6804	1,92×10 ⁻⁴	13,04533	-202,292	6,635	1,347	42,514
30,7700	1,86×10 ⁻⁴	13,03796	-197,394	6,693	1,314	42,712
30,4668	1,84×10 ⁻⁴	13,08183	-199,079	6,644	1,325	43,505
31,8951	1,93×10 ⁻⁴	13,10742	-202,786	6,636	1,350	42,331
33,4623	2,03×10 ⁻⁴	13,10444	-215,674	6,683	1,436	42,913
<i><ε>=6,658±0,012μW·mV⁻¹ <Δ_{sln}h>=42,795±0,202J·g⁻¹</i>						

Tabela E.9- Resultados obtidos nas experiências de calorimetria de solução de dissolução de MA:DLPhe₂ em água desionizada.

<i>m/mg</i>	<i>n/mol</i>	<i>m_{H₂O}/g</i>	<i>A/mV·s</i>	<i>ε/μW·mV⁻¹</i>	<i>Q/J</i>	<i>Δ_{sln}h /J·g⁻¹</i>
42,3630	9,49×10 ⁻⁵	13,06650	-689,390	6,965	4,774	112,693
42,6205	9,55×10 ⁻⁵	13,05206	-694,678	6,934	4,811	112,872
43,0395	9,64×10 ⁻⁵	13,15163	-701,350	6,974	4,857	112,846
43,1162	9,66×10 ⁻⁵	13,15658	-702,881	6,945	4,867	112,891
43,9786	9,85×10 ⁻⁵	13,13373	-715,181	6,808	4,953	112,615
<i><ε>=6,925±0,030μW·mV⁻¹</i>				<i><Δ_{sln}h>=112,783±0,055J·g⁻¹</i>		